

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

**MIOPÍA EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA NO
DIABÉTICOS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE
GARCÉS EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE – DICIEMBRE DEL 2015.**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

MD. LOURDES GEOMAYRA GARCÍA LÓPEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MERY CAZA

DIRECTORA METODOLÓGICA: DRA. PAMELA CABEZAS

QUITO – ECUADOR 2016

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por todas las bendiciones que a lo largo de mi vida ha derramado sobre mí. Por la vida, el tiempo, la familia y la amistad, por los días felices y los no tan felices, y por darme la oportunidad de servir a mis pacientes.

A mi familia, por ser la piedra angular e inspiración en mi vida, por su incondicional amor y apoyo siempre, especialmente en los momentos más difíciles de mi formación universitaria. Sin ustedes nada de esto sería posible.

A la Doctora Mery Caza, por todo su cariño, paciencia y por compartir su sabiduría y amistad conmigo, enseñándome como ser una gran profesional.

A mis compañeros de posgrado, por todo el apoyo durante estos difíciles años. Dejaron de ser solamente compañeros para ser mis amigos.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital General Enrique Garcés, por toda su desinteresada colaboración para que la culminación de este trabajo fuera posible.

A Lola y Hugo, por su compañía y cariño permanentes.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	2
INDICE DE FIGURAS.....	7
INDICE DE TABLAS.....	8
RESUMEN.....	11

INDICE DE CAPITULOS

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

1.1. Introducción.....	12
1.2. Justificación.....	17
1.3. Problema de la investigación.....	19
1.4. Objetivos.	
1.4.1. Objetivo General.....	19
1.4.2. Objetivos Específicos.....	19
1.5. Hipótesis.....	20

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Miopía.....	21
2.1.1. Recuento anatómico y fisiológico breve.....	21

2.1.1.1. Formación de la imagen.....	24
2.1.2. Epidemiología de la miopía.....	25
2.1.3. Genética y miopía.....	26
2.1.4. Patogenia de la miopía.....	27
2.1.4.1. Factores ambientales.....	29
2.1.5. Miopía y metabolismo de la glucosa.....	30
2.2. Insulinorresistencia.....	30
2.2.1. Fisiopatología y mecanismos moleculares de insulinorresistencia.....	31
2.2.1.1. Receptor de Insulina: Estructura y función.....	32
2.2.1.2. Mecanismos de insulinorresistencia.....	33
2.2.2. Espectro clínico de la insulinorresistencia.....	35
2.2.2.1. Metabolismo de la glucosa.....	35
2.2.2.2. Otras alteraciones.....	36
2.3. Obesidad.	39
2.3.1. Epidemiología de la obesidad.....	40
2.3.2. Etiopatogenia de la obesidad.....	41
2.3.2.1. Fisiología del tejido adiposo.....	43
2.3.2.2. Función endocrina del tejido adiposo.....	47
2.3.2.3. Obesidad e Inflamación.....	49
2.4. Prediabetes.....	51
2.4.1. Epidemiología de la prediabetes.....	51
2.4.2. Fisiopatología de la prediabetes.....	52
2.4.3. Prediabetes y retinopatía.....	53

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudio.....	55
3.2. Universo del Estudio.....	55
3.3. Muestra.....	55
3.3.1. Recolección de la muestra.....	56
3.4. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	57
3.4.1. Criterios de inclusión.....	57
3.4.2. Criterios de exclusión.....	58
3.5. Análisis de datos.....	58
3.6. Aspectos Bioéticos.	59

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

4.1. Análisis de Población.	61
4.1.1. Distribución por género.....	61
4.1.2. Grupos etarios.....	61
4.2. Análisis de variables.....	62
4.2.1. Índice de masa corporal.....	62
4.2.2. Perímetro abdominal.....	63
4.2.3. Glicemia en ayuno.....	63
4.2.4. Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de 75 g.....	64
4.2.5. Hemoglobina Glicosilada.....	65
4.2.6. Antecedentes patológicos familiares.....	65

4.2.7. Agudeza visual.....	66
4.2.8. Fondo de ojo.....	67
4.2.9. Presión intraocular.....	69
4.2.10. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con miopía.....	69
4.2.11. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con alteración de fondo de ojo.....	70
4.2.12. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con la presión intraocular.....	71
4.2.13. Asociación de género, edad y miopía.....	72
4.2.14. Asociación de variables bioquímicas y miopía.....	73
4.2.15. Asociación entre antropometría y miopía.....	74
4.2.16. Asociación entre antecedentes patológicos familiares y miopía.....	74
4.2.17. Modelos de Regresión Logística.....	76

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN.....	80
----------------	----

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	86
6.1. Conclusiones.....	86
6.2. Recomendaciones.....	87

CAPÍTULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	88
---------------------------------	----

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Figura 2. Prevalencia de alteraciones en el fondo de ojo de los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

INDICE DE TABLAS

Tabla A. Parámetros del Síndrome metabólico.

Tabla 1. Distribución del sexo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 2. Distribución de los grupos etarios de los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 3. Índice de masa corporal en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 4. Frecuencia de obesidad abdominal en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 5. Comportamiento de la glicemia en ayuno en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 6. Comportamiento de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de 75 g en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 7. Comportamiento de la hemoglobina glicosilada en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 8. Comportamiento de los antecedentes patológicos familiares en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 9. Frecuencia de las alteraciones en la agudeza visual en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 10. Comportamiento del fondo del ojo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 11. Comportamiento de la alteración en la presión intraocular en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 12. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 13. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la alteración en el fondo de ojo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 14. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la alteración en la presión intraocular en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 15. Asociación entre el sexo, grupos etarios y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 16. Asociación entre las variables bioquímicas y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 17. Asociación entre la antropometría y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 18. Asociación entre los antecedentes patológicos familiares y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 19. Modelo de regresión logística para Miopía en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 20. Modelo de regresión logística para alteraciones en el fondo de ojo en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

Tabla 21. Modelo de regresión logística para alteración en la presión intraocular en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

RESUMEN

La miopía es una alteración de la refracción cuyos factores de riesgo asociados son heterogéneos, de tipo socioeconómico, poblacional y genético. En los últimos años se ha estudiado la asociación de miopía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o hiperglicemia, demostrándose cambios en estructuras como el cristalino; asimismo, se ha demostrado que la exposición a productos avanzados de la glicosilación desemboca en disfunción endotelial y alteraciones macro y microvasculares.

El siguiente estudio está diseñado para determinar la relación existente entre miopía y la resistencia a la insulina de pacientes prediabéticos y obesos.

Objetivo: Determinar la relación entre miopía y resistencia a la insulina de pacientes pre diabéticos y obesos, además, si la presencia de miopía constituye un probable signo de resistencia a la insulina, mediante la valoración oftalmológica, glicemia en ayunas, Hemoglobina glicosilada A1c y prueba de tolerancia oral de glucosa de 75 gramos de cada paciente.

Métodos: Estudio transversal analítico en 240 pacientes de la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés con prediabetes, obesidad y alteraciones para la visión lejana o miopía diagnosticada previamente. Se realizó la toma de medidas antropométricas para determinar el índice de masa corporal y perímetro abdominal, y estudios de laboratorio que incluyeron hemoglobina glicosilada A1C, prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g y glicemia en ayunas. Además, el examen visual que comprendió agudeza visual, fondo de ojo y tonometría.

Resultados: En los 240 pacientes estudiados se encontró una prevalencia de miopía del 71,3%. El promedio de edad fue menor en los pacientes con miopía ($49,17 \pm 12,73$ años) a comparación de los pacientes sin miopía ($54,37 \pm 14,73$ años) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$). Asimismo, los pacientes con miopía presentaron un mayor valor de glicemia en ayuno ($105,97 \pm 24,09$ mg/dL) que los pacientes sin miopía ($98,52 \pm 11,96$ mg/dL), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). La PTOG mostró una diferencia significativa entre los pacientes con y sin miopía, con un mayor promedio los pacientes con miopía (Sin miopía: $123,06 \pm 37,22$ mg/dL vs. Con miopía: $135,33 \pm 28,10$ mg/dL; $p=0,028$). No se observaron diferencias significativas entre el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal y la presencia o ausencia de miopía.

Conclusiones: La glicemia en ayuno mayor o igual a 126mg/dL, Diabetes o Prediabetes, mostró ser un factor de riesgo significativo para presentar miopía. Se sugiere el diseño y ejecución de estudios prospectivos para evaluar la evolución natural de alteraciones visuales según los niveles de control metabólico que presenten los pacientes.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN E INFORMACIÓN GENERAL

1.1. INTRODUCCIÓN

La miopía es la alteración de la refracción en la que la longitud axial del ojo es muy amplia, o, la potencia del sistema visual es muy grande, lo que produce que el enfoque de la imagen observada se realice por delante del plano retiniano, y por lo tanto, se produce dificultad para la visión lejana (Mian, 2015).

Dentro de los errores de refracción, la miopía, es un desorden con alta prevalencia tanto en adultos como en niños (Jiang, 2014). Además de la alteración visual, la miopía incrementa el riesgo de presentar otro tipo de desórdenes como catarata, neo vascularización coroidal, glaucoma, etc.(Jiang, 2014).

La patogenia de la miopía, abarca tanto el período pre natal como el post natal. Desde el día 22 de la gestación, inicia la formación de las estructuras oculares, a partir de las capas primordiales del embrión (Moore, 2006). La gran mayoría de recién nacidos presentan hipermetropía, que hasta los 2 años se corrige mediante la elongación axial de globo ocular y estabilización corneal, proceso conocido como emetropización (Wojciechowski, 2011).

Además, la presencia de alteraciones en la homeostasis de la emetropización primaria y/o secundaria, y la suma varios factores de riesgo, resulta en la aparición de esta patología (Warner, 2016).

Los factores de riesgo asociados a la aparición de miopía son heterogéneos, entre ellos, socioeconómicos, poblacionales y genéticos (Jiang, 2014).

También, se ha demostrado la asociación de miopía e hipermetropía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esto, entre otros factores, debido a la alteración en la osmolaridad sérica secundaria a las alteraciones en las cifras de glicemia (Mian, 2015).

Hace varios años, Duke-Elder describió la relación entre los defectos de refracción y la DM tipo 1 y 2, con base en el análisis de varios casos, en los que, pacientes diabéticos presentaron alteraciones de la refracción, y, relacionó la miopía con hiperglicemia, de igual manera la hipermetropía se relacionó con hipoglicemia. Ambas alteraciones se presentaron de manera transitoria (1925).

A consecuencia de la DM existe una amplia gama de complicaciones oculares no retinianas, como por ejemplo: catarata, blefaritis crónica, uveítis, hemorragia vítrea, glaucoma (Chen, 2003), neuropatía autonómica de los músculos de la acomodación, parálisis de músculos intrínsecos oculares (Skarbez, 2010).

Nuevos estudios demuestran que, durante los cambios relacionados con la DM, o simplemente la hiperglicemia, se producen de manera transitoria, cambios en el espesor del cristalino, principalmente engrosamiento del mismo, esto, por disminución de la tensión de las fibras zonulares de Zinn e hipotensión ocular (Furushima, 1999) (Danysh, 2009).

Los productos finales de glicosilación (especialmente derivados de la vía del sorbitol), y la exposición a estos por períodos extendidos (Buysschaert M.M, 2016) producen alteraciones en la membrana basal del cristalino, lo que finalmente desemboca en una alteración de sus propiedades mecánicas (Danysh, 2009).

A consecuencia de la formación de los productos finales de glicosilación, se produce finalmente disfunción endotelial y alteraciones macro y microvasculares, entre las

cuales se ha descrito retinopatía en presencia de prediabetes (PD), hasta en el 12% de pacientes prediabéticos o con DM de reciente diagnóstico. (Buysschaert M., 2014).

Hace varios años, un comité de expertos, reconoció la presencia de un grupo de pacientes con niveles glicémicos altos, que, sin embargo, no eran suficientemente elevados para cumplir criterios de DM, pero, eran muy altos para ser considerados normales, por lo que, se acuñó el término de Prediabetes para referirse a los pacientes con esta característica (American Diabetes Association, 2016).

La PD representa un estado de hiperglicemia sobre el rango de normalidad, pero bajo el de DM. En este grupo se incluye pacientes con Alteración de Glucosa en Ayunas, Intolerancia Oral a la Glucosa, o Alteración de Glucosa (AGA) en Ayunas e Intolerancia Oral a la glucosa (IOG) con niveles elevados de HbA1c. El diagnóstico de este estado es vital, ya que, la AGA y IOG constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de DM 2. (Buysschaert M., 2014).

La prevalencia de retinopatía incrementa hasta en un 13% con concentraciones de Glucosa en Ayunas (GA) desde 100.8 mg/dL (5.6 mmol/L) y, según estudios realizados en pacientes en los Estados Unidos, la retinopatía podría presentarse gradualmente desde concentración de HbA1c de 5,5% (Buysschaert M., 2014).

Buysschaert, realizó una revisión sobre PD, en la que cita a Ferranini y sus conclusiones sobre el llamado <<*fenotipo diabético*>>, que describe a pacientes que, además de la hiperglicemia, presentan un Índice de Masa Corporal (IMC) elevado, así como distribución central adiposa y una proporción cintura-cadera elevada. También, son frecuentemente dislipidémicos y presentan cifras tensionales elevadas (2016).

Muchas de las características mencionadas son componentes del Síndrome Metabólico (SM), que a su vez, se encuentra relacionado con la PD, y ambos, con la

obesidad. Los mecanismos por los que la obesidad predispone a PD y SM todavía no se han entendido en su totalidad, pero, tienen un común denominador que es la Insulino-Resistencia (IR) (Grundy, 2012).

Parámetros	NCEP ATP III 2005	AACE 2003
Requeridos	-----	Alto riesgo de insulinoresistencia* o IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ o cintura $\geq 102 \text{ cm}$ (hombres) o $\geq 88 \text{ cm}$ mujeres)
Número de anomalías	≥ 3 de las siguientes:	Y, ≥ 2 de:
Glucosa	100 mg/dL (5,6 mmol/L) o en tratamiento para hiperglicemia	$\geq 110 \text{ mg/dL}$ (6.1 mmol/L); $\geq 140 \text{ mg/dL}$ PTOG a las 2 horas (7.8 mmol/L)
Colesterol HDL	40 mg/dL (< 1 mmol/L) hombres y 50 mg/dL (< 1,3 mmol/L) mujeres, o en tratamiento actual	<40 mg/dL (1.0 mmol/L) hombres; <50 mg/dL (1.3 mmol/L) mujeres
Triglicéridos	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ (1,7 mmol/L) o tratamiento actual	$\geq 150 \text{ mg/dL}$ (1.7 mmol/L)
Obesidad	Cintura $\geq 102 \text{ cm}$ en hombres y $88 \geq \text{cm}$ en mujeres	-----
Hipertensión	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ o en tratamiento actual	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$

Tabla A. Parámetros del Síndrome metabólico.

Tomado de UpToDate, Marzo, 2015. Meigs, J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X)

NCEP: National Cholesterol Education Program; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; HDL: high density lipoprotein; IMC: índice de masa corporal. *Alto riesgo de Insulinoresistencia se sospecha por la presencia de al menos uno de las siguientes características: Hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, hígado graso no alcohólico, acantosis nigricans, historia familiar de Diabetes mellitus 2, historia de Diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa, etnia diferente a la blanca, estilo de vida sedentario, IMC 25 kg/m^2 o perímetro abdominal de 94 cm para hombre y 80 cm para mujeres, 40 años o más.

La IR se refiere a un estado en el que la concentración de insulina se asocia con una respuesta subnormal de la glucosa. En un sentido más amplio, se trata de una respuesta subnormal a las concentraciones de insulina, tanto exógena como endógena

(Mantzoros, 2015), y cuando un individuo con IR no es capaz de secretar suficiente insulina para superar este defecto, se desarrolla la DM2 (Brown, 2016).

Clínicamente, la IR se presenta en varias formas: Hiperglicemia pese a grandes dosis de insulina, acantosis nigricans, hiperandrogenismo ovárico o síndrome de ovario poliquístico (SOP), alteración de crecimiento linear, autoinmunidad, etc. Además, la IR forma parte de numerosos desórdenes, como son: DM tipo 2 e IOG, obesidad y SM, uremia, acromegalia, estrés, infección, síndromes de IR extrema como leprechaunismo y lipodistrofias (Mantzoros, 2015).

Entre los mencionados estados de IR, uno de los más importantes como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, entre ellos la DM2, es la obesidad. La obesidad, particularmente abdominal, se asocia a IR, así como a alteraciones de los ácidos grasos, producción de citocinas (adipocinas) y posterior disfunción endotelial (Meigs, 2015), y representa un incremento de riesgo para otros estados metabólicos, cardiovasculares e inflamatorios (Kusminski, 2016). Definida según el índice de Masa Corporal con un valor mayor a 30 kg/m^2 en obesidad grado I, II y III, puede ser valorada también según el perímetro abdominal masculino y femenino (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, 2016).

El tejido adiposo no actúa únicamente como almacenamiento de energía, sino, también cumple con funciones endocrinas, lo que se confirmó con el hallazgo de la adiponectina y leptina en la década de los ochenta. Se sabe que la secreción de estas y otras adipocinas, está implicada en la patogenia de varias enfermedades, incluyendo varios tipos de cáncer; en particular, la obesidad visceral, lleva a un estado persistente de inflamación de bajo grado, e infiltración a células inmunes creando un ambiente pro tumorígeno (Doyle, 2012).

Además, es característica de la obesidad la presencia de IR, en muchos casos con hiperinsulinemia que se presenta previo al inicio de la hiperglicemia. Después de su instauración, los primeros cambios demostrables son el daño en la remoción de glucosa y el incremento de la resistencia a la insulina (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015).

Tomando en cuenta todos los factores mencionados, así como los cambios ya conocidos de tipo vascular endotelial presentes en el estado de resistencia a la insulina, la presencia de alteraciones de la refracción ocular, pudieran encontrarse en dichos estados de alteración metabólica.

1.2. JUSTIFICACIÓN.

En el Ecuador y el resto del mundo, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, principalmente la DM 2 y sus complicaciones, constituye una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad. Hasta el año 2014, las causas de tipo cardiovascular (Diabetes mellitus, Enfermedades cerebrovasculares y Enfermedad hipertensiva) ocuparon los primeros lugares de causas de mortalidad en el Ecuador (Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC, 2014).

En el Ecuador, la prevalencia de sobrepeso y obesidad, en adultos de entre 20 a 59 años es de 62,8%. De este estudio se desprende además, que la prevalencia combinada de obesidad y sobrepeso es 5 puntos porcentuales mayor en mujeres que en hombres. También se reporta una prevalencia de sobrepeso y obesidad sobre el 60% en 18 de las 24 provincias del Ecuador, además de Quito y Guayaquil, lo que constituye actualmente un gran problema de salud pública (Freire, 2013).

En el 2015, se realizó un estudio sobre síndrome metabólico pre mórbido y su prevalencia en los pacientes que acudían a la Consulta Externa (CE) de Medicina Interna

del Hospital General Enrique Garcés, que demostró, que en esta cohorte de pacientes de 256, el sobrepeso y la obesidad estuvo presente en el 93,8% (n= 240) de los mismos; asimismo, se encontró un 74,6% de pacientes con AGA y obesidad abdominal en 71,7% de hombres y 92,9% en mujeres (Coral, 2015).

La característica principal de los pacientes con SM es la insulinoresistencia, sin embargo, existen varias asociaciones de riesgo como son la obesidad abdominal, inflamación persistente, dislipidemia, etc., que conllevan un incremento del riesgo de patologías cardiovasculares, principalmente DM y aterosclerosis, y sus complicaciones asociadas y derivadas (Vegas-Valle, 2012).

Es importante identificar de manera temprana y oportuna a la población afectada por este tipo de enfermedades, así como conocer los factores de riesgo que llevan al desarrollo de las mismas, y de igual manera, los probables factores predictores de estas enfermedades.

Los estudios y guías de manejo han demostrado que, la mejor manera de combatir estos estados es la prevención y educación del paciente, especialmente en reducción de factores de riesgo de tipo cardiovascular. Sin embargo, en muchas ocasiones, este tipo de intervenciones no son suficientes, por lo que es deber del médico internista investigar nuevos factores predictivos probables y relacionados con el desarrollo de la DM en nuestra población, con el objetivo de actuar de manera temprana sobre el desarrollo de dicha enfermedad y evitar la gran cantidad de comorbilidades y complicaciones derivadas de esta.

1.3. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.

¿Existe relación entre la miopía y la resistencia a la insulina de pacientes obesos y pre diabéticos que acuden a la Consulta Externa de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés?

¿Constituye la miopía un signo de Resistencia a la Insulina en los pacientes obesos y pre diabéticos?

1.4. OBJETIVOS.

1.4.1. Objetivo General

Determinar la relación entre miopía y resistencia a la insulina en pacientes pre diabéticos y obesos de la Consulta Externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés.

1.4.2. Objetivos Específicos

- Determinar la relación entre miopía y Pre Diabetes, Alteración de Glucosa en Ayunas e Intolerancia Oral a la Glucosa, en pacientes con resistencia a la insulina obesos y pre diabéticos de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna.
- Determinar la relación de miopía con Obesidad, sus diferentes grados y el perímetro abdominal, de los pacientes con resistencia a la insulina obesos y pre diabéticos de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna.
- Determinar la relación entre agudeza visual, fondo de ojo y tonometría con la presencia de Pre Diabetes y Obesidad, de los pacientes con resistencia a la

insulina obesos y pre diabéticos de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna.

- Determinar la relación entre miopía y antecedentes patológicos familiares de Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad y miopía, de los pacientes con resistencia a la insulina obesos y pre diabéticos de la consulta externa del Servicio de Medicina Interna.

- Determinar la presencia de Miopía como un probable signo temprano de Resistencia a la Insulina.

1.5. HIPÓTESIS.

La miopía, en pacientes con resistencia a la insulina obesos y pre diabéticos, se encuentra relacionada con los niveles incrementados de glucosa en ayunas, Hemoglobina glicosilada A1c y obesidad en cualquier grado, así como con un perímetro abdominal alto, además, estos estados de resistencia a la insulina constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de miopía en pacientes adultos.

CAPÍTULO II

MARCO TEORICO

2.1. MIOPIA.

La miopía es la alteración de la refracción en la que el eje longitudinal ocular o el poder refractivo del sistema ocular son amplios, lo que provoca que la imagen se enfoque delante de la retina en lugar de sobre ella (Wiemer, 2008). Por lo tanto, el paciente presenta dificultad para la visión lejana, que se corrige mediante el uso de lentes cóncavos para reducir el excesivo enfoque del sistema ocular.

2.1.1. Recuento anatómico y fisiológico breve.

El ojo humano está formado por 3 capas: la capa anterior, constituida por la córnea, la misma que se encuentra conformada por tejido epitelial escamoso, estratificado, no secretor y dividida en cinco capas, recubierta por la película lagrimal; a continuación de esta, se encuentra la esclera, constituida por un tejido fibroso, denso, opaco, cuya función es esencialmente protectora (Puell, 2006) (Loayza, 2014).

La parte media del ojo se denomina úvea, y está conformado por el iris, la coroides y el cuerpo ciliar (Puell, 2006). El tracto uveal se encarga de la nutrición ocular a través del humor acuoso así como de la parte externa de la retina. El iris regula el tamaño pupilar y el cuerpo ciliar participa la acomodación ocular mediante el músculo ciliar y los procesos ciliares (Puell, 2006) (American Optometric Association, 2006).

La parte posterior del ojo, está conformado por la retina, originada en el neuroectodermo, en conexión con el cerebro a través del nervio óptico. Internamente, la división del ojo está e tres cámaras: anterior, posterior y cámara vítrea (Puell, 2006).

En el proceso de formación de una imagen intervienen varios factores. El sistema óptico humano no es diferente de otros sistemas ópticos con respecto a su funcionalidad. Desde el punto de vista práctico, el ojo humano se asemeja a una cámara fotográfica, en la que la pupila es el diafragma, la retina es la película y el sistema de lentes está conformado por los componentes de las porciones anterior, posterior y vítrea (Guyton, 2010) (Puell, 2006).

Existen cuatro interfaces en el sistema de lentes del ojo: la primera se forma entre el aire y la córnea; la segunda, entre la parte posterior de la córnea y el humor acuoso; la tercera, con la superficie anterior del cristalino; y, la cuarta, entre la parte posterior del cristalino y el víteo (Guyton, 2010).

Con estas premisas, podemos tomar en cuenta ciertas definiciones:

- Refracción:

Es el cambio de dirección que experimenta una onda al pasar de un medio material a otro. Solo se produce si la onda incide oblicuamente sobre la superficie de separación de los dos medios... [Por lo tanto, la refracción] se origina en el cambio de velocidad de propagación de la onda señalada (Guyton, 2010)

- Índice de refracción:

<<El índice de refracción de una sustancia transparente corresponde a la relación entre la velocidad de la luz por el aire y de dicha sustancia. El índice de refracción del propio aire es de 1.00. Por ejemplo, si la luz atraviesa un determinado tipo de material transparente con una velocidad de 200 000 km/s, el índice de refracción de dicho material será 300 000 (velocidad de los rayos de luz), dividido para 200 000, es decir, el índice de refracción es 1,5>> (Guyton, 2010).

Las diferentes interfaces del ojo presentan diferentes índices de refracción, así: córnea 1,38, humor acuoso 1,33; cristalino 1,40; y, humor vítreo 1,34 (Guyton, 2010).

- Acomodación: <<Es la propiedad que tiene el ojo de enfocar a diferentes distancias. >> (Puell, 2006). El mecanismo de acomodación representa fundamentalmente una deformación que afecta a la curvatura del cristalino, lo que disminuye de manera sustancial el diámetro del mismo de 11 mm a 5 - 6 mm (Puell, 2006). Los ligamentos suspensorios del cristalino, llevan los bordes del mismo hacia la parte externa, lo que determina que el cristalino permanezca algo aplanado en reposo. En contraparte, la contracción de las fibras meridionales y circulares del músculo ciliar relaja los ligamentos que sostienen la cápsula del cristalino, lo que le permite adoptar una forma esférica (Guyton, 2010). El objetivo final de la acomodación es aumentar la refracción ocular, al lograr enfocar objetos más próximos que cuando tiene menos poder de refracción, la cual se incrementa de 59 - 60 Dioptrías hasta 70 D (dioptrías) (Puell, 2006).

Además, la acomodación, es un proceso controlado por la inervación parasimpática, (Guyton, 2010) con ramas provenientes del tercer par craneal,

mientras que la inervación simpática ejerce únicamente un efecto débil en la acomodación.

2.1.1.1. Formación de la imagen.

La luz reflejada por un objeto alcanza la córnea y la atraviesa para finalmente ser refractada en la retina, sin embargo, antes de esto, pasa a través de las interfaces mencionadas. La refracción inicialmente se da en la superficie de la córnea, principalmente por su forma esférica y la diferencia entre los índices de refracción del aire y la córnea. Después, la luz se refracta nuevamente en la cara anterior del cristalino, que tiene un índice de refracción mayor que los humores. La cantidad del haz de luz es controlado por el iris, que actúa como diafragma del sistema ocular; mediante la acomodación, el cristalino reduce o incrementa su tamaño, para mejorar el enfoque lejano o cercano respectivamente (Guyton, 2010) (Puell, 2006).

Una vez que la luz ha atravesado el sistema de lentes, atraviesa las nueve capas retinianas, pero lo hace desde la más interna, es decir, desde la capa de células ganglionares y termina en los conos y bastones (Guyton, 2010).

Posteriormente, los impulsos visuales parten desde la retina (central y periférica), en donde previamente se produjo una serie de cambios fotoquímicos y eléctricos, y continúan su trayecto a lo largo de la vía, a través de ambos nervios ópticos hasta el quiasma óptico, en donde las fibras provenientes de la parte nasal de cada nervio se entrecruzan y se unen a las fibras temporales contralaterales para formar las cintillas ópticas; llegan posteriormente al cuerpo geniculado lateral dorsal en donde establecen sinapsis, y continúan a través del haz geniculocalcarino a la corteza visual primaria ubicada en el lóbulo occipital en la cisura calcarina. Posteriormente, se realizará el

análisis de la información visual de la posición, movimiento y el color exacto (Guyton, 2010).

2.1.2. Epidemiología de la miopía.

No existen datos exactos sobre la incidencia y prevalencia de la miopía, pero, se estima que, el número de pacientes que presentan errores de refracción en general se acerca a los 153 millones, de los que 8 millones son pacientes con ceguera (Mian, 2015).

Estudios y revisiones realizados en Estados Unidos (Jiang, 2014), muestran de manera general que la prevalencia varía según el grupo étnico, siendo esta menor en personas adultas con respecto a adolescentes y niños. Además, se ha encontrado que la miopía está presente en el 1% de niños de hasta 5 años, 8% en niños de hasta 10 años y 15% a los 15 años, y es ligeramente mayor en mujeres (Dunaway, 2006).

La prevalencia varía también de acuerdo a la etnia, lo que ha sido observado en series que demuestran una mayor tasa en caucásicos, seguida de afrodescendientes e hispanos. También se ha encontrado una prevalencia especialmente alta entre asiáticos (Mian, 2015).

Llama la atención la presentación bimodal, consistente en un primer grupo de adultos de entre 40-49 años, y un segundo grupo de entre 70-80 años, principalmente en descendientes afroamericanos. Se ha propuesto que puede ser por cambios axiales en la juventud y esclerosis del cristalino en personas adultas mayores (Jiang, 2014).

Se ha descrito además, el incremento de casos en Estados Unidos y Europa desde los años setenta hasta la actualidad, en casi el doble de los iniciales (Mian, 2015). Se conoce también factores que llevan al desarrollo de miopía como: un mayor nivel educativo y el incremento de actividades que requieren acercamiento visual (uso de computadoras, lectura, escritura) (Mian, 2015) (Dunaway, 2006).

2.1.3. Genética y miopía.

Se ha demostrado en varios estudios, que la herencia está relacionada con el desarrollo de miopía, así como con otros varios factores ambientales, por lo que se sugiere que la herencia es de tipo multifactorial y poligénica (Mian, 2015) (Dirani, 2008).

Si bien, hasta el momento no se ha identificado un gen o genes responsables de la miopía, existe evidencia a partir de estudios realizados en gemelos que demuestran un porcentaje de herencia de hasta el 90%; asimismo, se ha identificado 14 locis denominados MYP del 1 al 14 (Dirani, 2008). También, según datos obtenidos a partir de estudios de agregación familiar, el riesgo de recurrencia de miopía entre hermanos varía entre 2 a 5 veces (Wojciechowski, 2011).

De manera adicional, la evidencia apoya la presencia de un componente genético tanto en la refracción como en la longitudinal axial, siendo el porcentaje de herencia reportado de 88 y 94% para la refracción y la longitudinal axial respectivamente (Dirani, 2008). Estos estudios, han demostrado además, que los hijos de padres miopes tienen un riesgo incrementado de presentar dicha patología, hasta cuatro veces más que los hijos de padres no miopes, y presentan una mayor longitud axial ocular que los hijos de padres no miopes (Wojciechowski, 2011).

Hasta el momento se han asociado los defectos de refracción con un gran grupo de genes involucrados en el crecimiento del tejido conectivo y la organización de la matriz extracelular. Dentro de estos genes, se encuentran aquellos que codifican las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP1, MMP2, MMP3, MMP9), colágeno (COL1A1, COL2A1), factores de crecimiento, proteoglicanos y receptores (Wojciechowski, 2011).

Sin embargo, estos mecanismos requieren ser estudiados de manera más amplia experimentalmente, con el objetivo de comprender de manera detallada las alteraciones en la refracción en humanos.

2.1.4. Patogenia de la miopía.

La adecuada visión es consecuencia de un adecuado funcionamiento del sistema de refracción óptico, es decir, el enfoque adecuado de las imágenes captadas hacia la retina, lo que se obtiene con un adecuado alineamiento del punto focal con el plano retiniano (Wojciechowski, 2011).

La formación del ojo empieza a partir del final de la tercera semana e inicio de la cuarta, aproximadamente durante el día 22. Intervienen estructuras derivadas de las capas primordiales del embrión, principalmente del ectodermo superficial (córnea, cristalino, etc.), neuroectodermo (retina, nervio óptico, humor vítreo, etc.) y mesodermo (esclera, iris, coroides, etc.) (Moore, 2006).

A partir de estructuras denominadas vesículas ópticas, derivadas del prosencéfalo, se forma el cáliz o copa óptica, con revestimiento interno y externo. El revestimiento externo formará una capa de células que se pigmentará a partir de la quinta semana del desarrollo embrionario; mientras que, el revestimiento interno, dará lugar a la retina con sus nueve capas celulares. La fovea inicia su formación al comienzo del octavo mes, el que terminará 6 meses posteriores al nacimiento (Moore, 2006).

La gran mayoría de los recién nacidos presenta hiperopia, que, durante los primeros años de vida se corrige de manera gradual, mediante la elongación axial del globo ocular y la organización de la córnea, por lo que, el poder óptico de la córnea y el

cristalino se acomodan para coincidir con el creciente eje longitudinal del ojo, proceso denominado emetropización (Dirani, 2008) (Warner, 2016).

Después de los 2 años de edad, la córnea se estabiliza, pero la longitud axial y el cristalino siguen cambiando, por lo que, la miopía se presenta esencialmente por una falla en la homeostasis primaria o secundaria de la emetropización (Warner, 2016) (Wojciechowski, 2011).

La falla en la homeostasis primaria se puede presentar durante los primeros años de vida. Se ha identificado recientemente un área de difuminación como probable causante de la progresión de la miopía. Al existir un dominio del enfoque periférico sobre el enfoque central se produce disrupción en la emetropización (Warner, 2016). Además, se ha evidenciado mediante el uso de resonancia magnética, que los pacientes miopes presentan una longitud axial ocular mayor que la longitud ecuatorial, lo que determina un estado de hiperopia relativa (Warner, 2016) (Wojciechowski, 2011).

La alteración secundaria en la homeostasis se produce cuando un ojo emétrope no puede mantener este estado, debido a una alteración en la curvatura y radio de la córnea, con la subsecuente elongación del eje (Warner, 2016).

Wojciechowski, resume de manera breve, los resultados obtenidos en modelos experimentales animales, los cuales revelan que, las modificaciones del ambiente visual del animal, ya sean en forma de privación o alteración del enfoque, pueden producir errores de refracción inducidos, especialmente si esto se realiza desde edades tempranas, con cambios en la conformación de la matriz extracelular del tejido conectivo ocular (2011).

Esto, confirma de manera experimental, que la miopía tiene una carga tanto genética como ambiental.

2.1.4.1. Factores ambientales.

Uno de los factores ambientales analizados en varios estudios es la localización geográfica. Pese, a que no se ha encontrado hasta el momento un área geográfica específica con mayor incidencia de miopía, se ha demostrado en estudios realizados en niños, que, a incidencia y prevalencia de miopía en mayor entre las comunidades urbanas con respecto a la rurales (Wojciechowski, 2011).

Se ha hallado además, un incremento de la incidencia de miopía, especialmente en poblaciones infantiles y adolescentes pertenecientes al sudeste asiático, en donde se reporta una prevalencia de hasta 80% en las poblaciones mencionadas (Wojciechowski, 2011). También, es notorio el hallazgo de un mayor número de casos entre la población judía ortodoxa, especialmente hombres; se ha postulado, que, esto puede deberse en gran parte a la gran demanda visual a la que son sometidos los estudiantes, como por ejemplo, el estudio religioso estricto entre los judíos ortodoxos (Dirani, 2008) (Wojciechowski, 2011).

Otros factores de riesgo ambientales asociados con el desarrollo y progresión de miopía incluyen: nivel educativo alto, leer o trabajar cerca a algún objeto como un libro o una computadora, urbanización, ocupaciones con alta demanda visual, coeficiente intelectual elevado (Wojciechowski, 2011). Todos los factores descritos como como denominador común una demanda visual alta al realizar un trabajo de cualquier tipo de manera muy cercana al objeto de interés(Dirani, 2008) (Wojciechowski, 2011). Asimismo, se ha descrito como factor protector, el realizar actividad física en el exterior, con excepción de individuos genéticamente susceptibles (Wojciechowski, 2011).

2.1.5. Miopía y metabolismo de la glucosa.

Desde hace varios años, se conoce la relación existente entre la alteración en el metabolismo de la glucosa y la presencia de errores de refracción, que fue descrito por Duke - Elder después de revisar casos que asociaban miopía con hiperglicemia e hiperopia con hipoglicemia (Duke-Elder, 1925). Además, Duke - Elder, describió alteraciones dinámicas, evidenciadas en los músculos que intervienen en la acomodación, y, estáticas, que afectaban al eje longitudinal, pérdida del humor vítreo, a la masa y densidad del cristalino, además de otras varias alteraciones en el resto de estructuras oculares (1925).

Además de la retinopatía, hay otras alteraciones oculares relacionadas con la diabetes mellitus, patología en la que el metabolismo de la glucosa está completamente alterado. Estas alteraciones son entre otras: Blefaritis crónica (Calvo-Maroto, 2014), celulitis orbital, conjuntivitis bacteriana, metaplasia escamosa conjuntival, micro aneurismas conjuntivales, ojo seco, erosiones corneales, úlceras corneales, alteraciones en la cicatrización corneal, neo vascularización del iris, miosis pronunciada por neuropatía que afecta al músculo dilatador, uveítis anterior, iritis y neuropatía autonómica, parálisis en los músculos de la acomodación, cataratas, hiposecreción del humor acuoso, alteración del colágeno vítreo, hemorragia vítrea (Skarbez, 2010), glaucoma (Calvo-Maroto, 2014).

2.2. INSULINORRESISTENCIA.

El término Insulino Resistencia (IR) define un estado en el que hay una respuesta subnormal a la insulina, endógena o exógena, y a las diferentes acciones de esta en el organismo (Mantzoros, 2015), así como a su consumo y almacenamiento, siendo

necesarias concentraciones mayores para mantener la normo glicemia (Khodabandehloo, 2016).

Inicialmente se usó este término después de la introducción de insulino terapia en 1922, para describir a pacientes diabéticos que requerían dosis crecientes de insulina para el control de las cifras de glicemia, pero, posteriormente se ha añadido este término a la definición del Síndrome Metabólico (SM), relacionado con el incremento del riesgo de la enfermedad cardiovascular (Madonna, 2012).

La prevalencia de la IR, especialmente como parte del SM, se encuentra en incremento. Esto, es particularmente notable en países en desarrollo, especialmente entre poblaciones jóvenes, con un rango aproximado de prevalencia de entre 20 - 40%. Además, se ha determinado la presencia de factores asociados al desarrollo de IR, dependientes del estilo de vida y la genética (Brown, 2016).

2.2.1. Fisiopatología y mecanismos moleculares de insulinoresistencia.

Como ya se mencionó, inicialmente la IR fue descrita en pacientes diabéticos que requerían dosis crecientes de insulina. Muchos de estos pacientes, desarrollaron IR de manera secundaria a la formación de anticuerpos dirigidos contra la insulina que recibían. Sin embargo, actualmente se conoce, que esta resistencia se relaciona tanto a la producción endógena como a la administración exógena de insulina (Mantzoros, 2015).

La insulina es una proteína pequeña, compuesta de dos cadenas de aminoácidos unidas entre sí por puentes de disulfuro. Es sintetizada en las células beta del páncreas, inicialmente como pre pro-hormona, que se desdobra hacia proinsulina, y, posteriormente se escindiría hacia insulina. Tiene una semivida sérica de 6 -15 minutos, posee un número

variable de receptores en cada célula, siendo este mayor en el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado (Guyton, 2010) (Whittaker, 2014).

2.2.1.1. Receptor de Insulina: Estructura y función.

La insulina inicia su acción mediante la unión a su receptor, una proteína transmembrana con varias subunidades con actividad tirosin-cinasa (Whittaker, 2014). Este receptor se encuentra conformado por cuatro subunidades, dos alfa extracelulares, y dos beta transmembrana e intracitoplasmáticas, unidas entre sí mediante puentes disulfuro. La insulina se une a las subunidades alfa, lo que activa a las porciones beta, dando como resultado la autofosforilación y fosforilación de otras enzimas y proteínas de acoplamiento (Guyton, 2010) (Madonna, 2012).

El componente citosólico de este receptor presenta actividad catalítica de tipo tirosin cinasa, que desencadena una cascada de fosforilación que aumenta o disminuye la actividad de enzimas mediadoras de las acciones de la glucosa en el metabolismo de lípidos, proteínas y glúcidos (Guyton, 2010).

Con respecto a la actividad que sigue a la unión de la insulina a su receptor, Madonna (2012) describe la posterior autofosforilación de las propias subunidades b, los receptores insulínicos (ISR) 1,2,3,y 4, y otras proteínas que activan sustancias de señalización intracelular. De manera concreta, la interacción entre las proteínas IRS 1 y el fosfatidilinositol (IP) 3 cinasa activa la Proteincinasa B o Akt, importante en la acción de la insulina para la translocación del transportador GLUT 4, transporte de glucosa y activación de la Óxido Nítrico sintasa. Esta constituye la “vía de señalización metabólica”. La vía de “señalización y crecimiento”, responsable de los efectos metabólicos, mitógenos y pro inflamatorios de la insulina se producen por activación de la

Ras, mediante shc y las proteínas IRS y las cinasas activadas por mitógenos o MAPK. En modelos in vitro de animales insulinoresistentes, se ha demostrado la disminución de la actividad IRS 1 IP3 cinasa, con la consecuente reducción de la captación de glucosa, síntesis de NO y utilización de la glucosa en tejidos diana, lo que finalmente inducirá un incremento compensatorio de la insulinemia, que a su vez estimulará varios fenómenos proliferativos y pro aterogénicos en las células endoteliales y el músculo liso (pp. 309,310).

Después de la unión de la insulina a sus receptores, las membranas celulares incrementan la captación de glucosa, en particular las células musculares y adiposas, glucosa que es utilizada en las funciones habituales de los hidratos de carbono. Este transporte, está mejorado por la presencia de vesículas que coalescen desde la membrana celular para incrementar la captación de glucosa hacia el interior de la célula. Dicho proceso dura de 3 a 5 minutos, después de lo cual las vesículas se desprenden de la membrana celular, y se repite cada vez que se requiere (Guyton, 2010).

Además, las membranas celulares se vuelven más permeables para la entrada de aminoácidos, potasio, fosfatos, y a largo plazo, cambios en la velocidad de traducción del ARNm en los ribosomas, e incluso el cambio de velocidad de transcripción del ADN nuclear (Guyton, 2010).

2.2.1.2. Mecanismos de insulinoresistencia.

La acción de la insulina en el tejido muscular y hepático, requiere de acciones coordinadas de señalización intracelular que involucran fosforilación y desfosforilación (Shulman, 2014).

La IR se desarrolla como una adaptación metabólica a niveles incrementados de Ácidos Grasos No Esterificados (AGNE), que son liberados desde el tejido adiposo

constantemente. Los niveles incrementados de AGNE, obligan al hígado, músculo y otros tejidos a incrementar el almacenamiento y oxidación de grasas, para la producción de energía (Doyle, 2012).

La fosforilación del IRS- 1 y la asociación con la PI3 cinasa se alteran en el músculo durante la infusión lipídica, lo que sobrelleva una reducción en el transporte de la glucosa, que es inducida por lípidos, y que se ha atribuido a un defecto en la señalización debido a alteraciones intracelulares derivadas de una señal de los AGNE (Shulman, 2014).

Dichas alteraciones, se han identificado en estudios con roedores y humanos, y se ha demostrado que, existe un incremento transitorio en el DiAcilGlicerol muscular (DAG), lo que desemboca en la activación de la Proteincinasa C en su forma *theta* (PKC θ), y posterior activación de la cascada Serina-Treonin-Cinasa e inhibición de la señalización insulínica (Shulman, 2014).

La activación del DAG provoca IR en el tejido muscular y hepático. La esteatosis hepática y acumulación de DAG están asociadas con defectos en la señalización insulínica, especialmente en los IRS- 1 e IRS- 2, lo que produce finalmente una interferencia en la activación del glucógeno inducida por la insulina, y, supresión de la producción hepática de glucosa. Además, se ha observado, el incremento de DAG junto con la actividad de la PKC θ , en el músculo de pacientes obesos con IR y DM2 (Shulman, 2014).

A consecuencia de esto, los niveles de insulina se incrementan, para compensar la disminución de la capacidad del tejido para manejar la glucosa. Además, hay una disminución de la expresión de los niveles de receptores de insulina, así como del mecanismo de señalización intracelular posterior a la unión al receptor insulínico, lo que se manifiesta consecuentemente como hiperinsulinemia e IR (Doyle, 2012).

La relación entre la grasa visceral y subcutánea, constituye una medida aproximada de IR. Esto, porque la tasa de lipólisis del tejido adiposo visceral es mayor que el tejido adiposo subcutáneo, lo que lleva a incremento de AGNE en la circulación; por lo tanto, el riesgo de presentar IR e hiperinsulinemia se incrementa con la acumulación de grasa visceral. Además, una parte importante en el desarrollo de IR está dada por la producción de grandes concentraciones de adipocinas por parte del tejido adiposo: TNF- α , IL-6, IL-1 β , así como las bajas concentraciones de adiponectina, lo que producirá alteraciones crónicas en la homeostasis de la glucosa con hiperinsulinemia e IR (Doyle, 2012) (Mc Culloch, 2014).

2.2.2. Espectro clínico de la insulinoresistencia.

La IR presenta un sinnúmero de alteraciones clínicas, las mismas que incluyen hiperglicemia, acantosis nigricans, SOP, lipodistrofias, alteración del crecimiento, autoinmunidad, obesidad, etc. En muchos casos, no se conoce totalmente la relación de las alteraciones clínicas presentadas a continuación y la IR, sin embargo, se ha postulado que, se debe a una sobre estimulación de vías insulínicas, secundaria a las altas concentraciones de insulinemia (Mantzoros, 2015).

2.2.2.1. Metabolismo de la glucosa.

La homeostasis de la glucosa puede afectarse en un amplio rango de variación, desde DM hasta hipoglicemia, o incluso valores normales. En uno de los extremos de este espectro de alteraciones, se encuentra los pacientes con DM2 que requieren dosis crecientes de insulina para controlar su glicemia; estos pacientes en su mayoría, han desarrollado auto anticuerpos contra el receptor insulínico. Otro de los componentes de

este espectro, son los pacientes con DM2, que no reciben insulina, y quienes además, presentan una alteración de las células beta pancreáticas (Mantzoros, 2015).

Sin embargo, también pertenecen a este espectro, pacientes quienes no presentan alteraciones en las cifras de glicemia, o la presentan de manera leve o moderada. Aquí se incluyen los pacientes obesos, hiperandrogenismo, y pacientes con síndromes hereditarios de IR severa (Mantzoros, 2015).

2.2.2.2. Otras alteraciones.

- *Cutáneas*: Las alteraciones cutáneas como acantosis nigricans y acrocordones, se encuentran relacionadas con IR, independientemente de su causa molecular (Mantzoros, 2015). Aunque no se conoce completamente la asociación de estos estados patológicos, se sabe que las vías que llevan a acantosis nigricans están relacionadas con la actividad tirosin-cinasa de los receptores insulínicos, receptores del IGF 1, del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF) y del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF). Los niveles elevados de insulina estimulan la proliferación de queratinocitos y fibroblastos dérmicos, lo que finalmente dará origen a las lesiones típicas de la acantosis nigricans (Braunstein, 2016).

- *Aparato reproductor*: La mayoría de mujeres con IR, sin importar la etiología, presentan un marcado hiperandrogenismo, con signos de virilización o hirsutismo, amenorrea e infertilidad, y además, cambios histológicos ováricos. Así mismo, muchas mujeres con hiperandrogenismo ovárico, presenta IR, con alteraciones en la homeostasis de la glucosa, especialmente los valores de glucosa en ayunas. Aunque no se conoce todavía la relación entre estos estados, se ha

encontrado que hasta el 50% de estas pacientes presentan alteraciones en la fosforilación del receptor insulínico (Mantzoros, 2015) (Dunaif, 1995).

- *Crecimiento*: En cuadros de IR relacionados a desórdenes genéticos severos pediátricos como leprechaunismo y el síndrome de Rabson-Mendenhall, hay una alteración completa en el crecimiento por ausencia de la funcionalidad del receptor insulínico. (Mantzoros, 2015). En adultos sin embargo, la pseudoacromegalia insulino-mediada se presenta con un fenotipo acromegaloide; el crecimiento anormal de los tejidos en estos pacientes es secundario a las altas concentraciones de insulina circulantes, ya que la insulina y el Factor de Crecimiento Insulínico I (IGF I) comparten gran cantidad de actividad biológica y presentan afinidad por los receptores del otro, por lo que, la unión del IGF I a su receptor llevará a la fosforilación de la sub unidad alfa y auto activación de la actividad tirosin-cinasa, y posterior activación de los IRS 1 y 2 con los resultados ya mencionados previamente (Sam, 2011).

- *Síndrome metabólico*: Se conoce la relación entre la obesidad abdominal, IR, y una variedad de patologías con impacto cardiovascular como son, DM2, Hipertensión Arterial (HTA), aterogénesis, alteración del perfil lipídico, y enfermedad coronaria. Esta constelación de desórdenes se denomina Síndrome Metabólico (SM) o Síndrome X (Mantzoros, 2015). Hay varias definiciones para este estado, pero, los actuales criterios del Adult Treatment Panel III (ATP III), definen como síndrome metabólico la presencia de tres de las siguientes características:

- 1) Obesidad abdominal (Circunferencia abdominal en hombres > o igual a 102 cm, y en mujeres > o igual a 88cm); 2) Triglicéridos séricos > 150 mg/dl, o

uso de medicación para hipertrigliceridemia; 3) Lipoproteínas de alta densidad (HDL) sérica <40 mg/dL (1 mmol/L) en hombres y <50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres, o farmacoterapia para HDL bajo; 4) Tensión arterial (TA) > o igual a 130/85, o tratamiento antihipertensivo; 5) Glucosa sérica en ayunas > o igual a 100 mg/dl (5.6 mmol/L), o tratamiento para hiperglicemia (Meigs, 2015).

- *Vasculares*: La insulina desempeña su papel a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos mediante la activación del Óxido Nítrico (NO). Produce, un incremento en la producción de NO endotelial al activar la NO- sintasa III mediante la vía de señalización PI3K/Akt23, que se encuentra inhibida en la IR, lo que desembocará en incremento del tono vascular e hipertensión, incremento de la interacción endotelial y leucocitaria que llevará a un estado pro trombótico (Madonna, 2012).

- *Tejido Adiposo*: La cantidad de tejido adiposo es normal en muchos pacientes con IR, sin embargo, existe un número creciente de pacientes con obesidad abdominal. Como se comentó previamente, las altas concentraciones de AGNE en la circulación, ya sea derivada de adipocitos cuya capacidad de almacenamiento se ha excedido, o, por falta de espacio para almacenar grasa en los pacientes lipodistróficos, está implicada en el desarrollo de IR. En estos paciente, la liberación de adipocinas como TNF-a, o, disminución de otras como adiponectina, median los efectos de la obesidad en la IR, síndrome metabólico y DM2, lo que se expondrá más adelante (Mantzoros, 2015).

2.3. OBESIDAD.

El término “obesidad” se refiere a un exceso de tejido adiposo corporal. Sin embargo, en un sentido más amplio, se trata de una enfermedad crónica con un importante incremento en su prevalencia e incidencia a nivel mundial, asociado de manera significativa con mortalidad y morbilidad para patologías metabólicas, cardiovasculares e inflamatorias (Bray, Obesity in adults: Etiology and natural history, 2015).

La obesidad, constituye pues, un estatus de balance energético positivo crónico, asociado con el exceso de almacenamiento resultante del exceso de ingesta energética con respecto al gasto energético. Este exceso de grasa, se acumula inicialmente en el tejido adiposo y de manera posterior en otros tejidos, lo que constituye una de las causas a largo plazo de inflamación crónica de bajo grado e insulinoresistencia (Poekes, 2015).

Debido a la falta de instrumentos para la valoración adecuada de obesidad en los pacientes, se utiliza el índice de Masa Corporal (IMC), que relaciona peso (Kg) y talla (m^2) de un paciente para finalmente calificar al paciente dentro de uno de los grupos de Obesidad o sobrepeso (Bray, Obesity in adults: Etiology and natural history, 2015).

La clasificación de la obesidad según el IMC recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y, afirmada por asociaciones como la American Heart Association (AHA) /American College of Cardiology (ACC) / The Obesity Society (TOS), son:

- Peso normal: $IMC \geq 18.5$ a 24.9 kg/m^2 .
- Sobrepeso: $IMC \geq 25$ a 29.9 kg/m^2 .
- Obesidad: $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

- Obesidad severa: $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (o $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ en presencia de comorbilidades) (Bray, Obesity in adults: Etiology and natural history, 2015).

Estos cortes se aplican a pacientes caucásicos, hispanos y afrodescendientes, ya que infra estiman el riesgo en pacientes sur asiáticos, por lo que, en consecuencia, la OMS y el Instituto Nacional de Salud (NIH), consideran la presencia de sobrepeso como un IMC entre 23 y $24,9 \text{ kg/m}^2$ y obesidad, como un $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$.

Asociaciones como la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y la American College of Endocrinology (ACE), han ampliado la definición de obesidad:

- Obesidad Clase I: IMC entre $30 - 34,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesidad Clase II: IMC entre $35 - 39,9 \text{ kg/m}^2$
- Obesidad Clase III: $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, 2016)

2.3.1. Epidemiología de la obesidad.

Mediante varios estudios poblacionales, que desde 1960 se han realizado en Estados Unidos, se ha determinado que la prevalencia de esta patología se ha incrementado de manera sustancial tanto en adultos como en niños y adolescentes. Según los datos recolectados por la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) entre el 2011 y 2012, la prevalencia de obesidad en USA es 34,9% (Bray, Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation, 2016).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el 2014, más de 1900 millones de adultos presentaron sobrepeso, y de estos, aproximadamente 600 millones se encontraban en obesidad. Esto es, alrededor del 13% de la población, con una leve mayoría en mujeres (Organización Mundial de la Salud OMS, Centro de prensa, 2015).

En el Ecuador, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), la prevalencia de sobrepeso y obesidad es del 62,8%, y el mayor índice se presenta en la cuarta y quinta décadas de la vida, llegando a presentarse una prevalencia de hasta el 73% (Freire, 2013).

En esta encuesta se determinó además, que el grupo étnico con mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad es el afro ecuatoriano, y geográficamente, la región con mayor prevalencia de este estado es la región insular. También se destaca que, 18 de las 24 provincias, además de Quito y Guayaquil, presentan una prevalencia de obesidad mayor del 60% (Freire, 2013).

En el estudio realizado por Coral en el Hospital General Enrique Garcés, sobre prevalencia del síndrome metabólico pre mórbido como riesgo Cardiovascular, en una cohorte de 256 pacientes, se determinó, que, según el IMC hubo sobrepeso y obesidad en un 93,8% (n=240) de los pacientes, de estos, el 34,8% presentó sobrepeso (n= 89), el 30,9% presentó obesidad Clase I (n= 79), el 28,1% presentó obesidad Clase II (n=72), y, solo el 6,3% presentó un peso adecuado (n=16) (2015, pp. 34 y 36).

2.3.2. Etiopatogenia de la obesidad.

La obesidad tiene un componente etiológico multifactorial, presentando además una importante carga genética. En un extremo se encuentran las patologías asociadas a mutaciones puntuales, y en el otro, cuadros de obesidad secundarios a otras alteraciones (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015).

Existen varios factores asociados con un riesgo incrementado de presentar obesidad, metabólicos y socioeconómicos. Entre los primeros se encuentran: una baja tasa metabólica, alta oxidación hidrocarbonada, insulinoresistencia, baja actividad simpática;

y, entre los últimos están: bajo nivel socioeconómico, nivel educativo bajo, dejar de fumar (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015).

El tejido adiposo constituye un complejo órgano con profundos efectos en la fisiología, sin embargo no siempre se lo conoció así. Hasta los años cuarenta, se lo caracterizó como un tipo de tejido conectivo que contenía lípidos en forma de gotas, sin ser relacionado de ninguna manera con el metabolismo. En las décadas posteriores, se identificó su participación en la homeostasis de nutrientes, depósito de energía después de la alimentación, fuente de ácidos grasos libres durante el ayuno, y órgano endocrino central de la homeostasis energética, desde el descubrimiento de factores como la leptina y TNF- α (Rosen, 2014).

El tejido adiposo (TA), se encuentra formado por un sinnúmero de células además de los adipocitos: células de estroma, pre adipocitos, células endoteliales, pericitos, células multipotentes *stem cells*, células del sistema inmune como macrófagos, neutrófilos, linfocitos, etc., que superan notablemente en número a los adipocitos, sin embargo, los adipocitos constituyen el 90% del TA (Lee, M., 2012) (Pfeifer, 2015).

Los adipocitos del TA blanco (TAB) se caracterizan por presentar una morfología única, con gotitas de lípido que ocupan el 95% del volumen celular, determinando de esta manera el tamaño celular (Lee, M., 2012).

Los adipocitos del TA marrón (TAM) actúan de manera eficiente en el manejo del calor, por su elevado número de mitocondrias y múltiples gotitas lipídicas, que les confiere un aspecto multilobulado. Además, el TAM está altamente vascularizado con hasta 5 capilares por cada adipocito, lo que, junto con las mitocondrias en su interior, le proporcionan un aspecto marrón (Pfeifer, 2015).

2.3.2.1. Fisiología del tejido adiposo.

Los adipocitos son fibroblastos modificados que almacena triglicéridos, en una cantidad igual al 85 – 90% de su volumen (Guyton, 2010)

Varios autores consideran que la homeostasis de la energía y la reproducción son las funciones biológicas más importantes, y, el tejido adiposo, se encuentra estrechamente relacionado con ambas. Además, las importantes propiedades mecánicas y de protección de órganos delicados, la amortiguación de regiones corporales expuestas a altos niveles de estrés mecánico y homeostasis nutricional, entre otros (Rosen, 2014).

Para que se presente un incremento en la grasa corporal, subcutánea y visceral, se requiere que la ingesta de energía supere al gasto de la misma. El gasto energético bajo promueve el aumento de peso. Aproximadamente el 70% del gasto energético se usa para procesos metabólicos, como mantener la temperatura corporal, gradientes iónicos transmembrana, funcionalidad cardíaca y respiratoria, motilidad y secreción gastrointestinal, procesos de movilización, almacenamiento metabólico, actividad y ejercicio (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015).

El tejido adiposo se encuentra distribuido a lo largo de la economía corporal en depósitos diversos, variables en tamaño, y que contienen del 5 al 60% del contenido total adiposo. Del total de tejido adiposo, hasta el 80% corresponde al Tejido Adiposo Subcutáneo (TAS), principalmente en la región abdominal, glútea y femoral. Además, el TAS presenta una fascia de separación entre los depósitos más profundos y los superficiales, capas que funcionalmente son distintas y se relacionan de manera independiente con las complicaciones derivadas de la obesidad (Lee, M., 2012).

Los depósitos retro e intraperitoneal o Tejido Adiposo Visceral (TAV) se encuentran relacionados estrechamente con los órganos abdominales, e incluyen el depósito omental, mesentérico y epiploico. Además, existen depósitos del llamado TAM,

que se halla en la región cervical, supraclavicular, perirrenal, paravertebral, mediastino, y región para-aórtica, y además de la diferencia de color con el TAB, presenta diferente origen embriológico y cumple funciones específicas (Lee, M., 2012) (Pfeifer, 2015).

La heterogeneidad de la localización del TA es consecuencia de varios factores, dentro de los que intervienen la edad, género y edad, aunque no se ha llegado a entender completamente los mecanismos involucrados (Lee, M., 2012) (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015).

Se conoce que las mujeres poseen una mayor cantidad de TA, sin embargo, los hombre acumulan más TA central, tanto visceral como subcutáneo, en tanto que las mujeres presentan mayor cantidad de TA subcutáneo, especialmente en la región glúteo-femoral. Se cree que esta disposición está asociada con las hormonas sexuales, sin que se conozca completamente su mecanismo (Lee, M., 2012).

Se desconoce los mecanismos exactos por los que los pacientes de origen caucásico presentan menores tasas de obesidad a comparación de afrodescendientes e hispanos. Se ha demostrado además, que los pacientes de ascendencia asiática presentan mayor cantidad de TA visceral que los caucásicos. Se cree que además de los factores genéticos, contribuyen los factores ambientales (Lee, M., 2012).

Con la edad se producen varios cambios en la distribución y almacenamiento del TA. Con el envejecimiento existe un continuo incremento en los depósitos de TA, así como disminución del tejido magro, principalmente por pérdida de músculo esquelético, lo que desemboca en una proporción mayor de TA en adultos mayores que en adultos jóvenes, independientemente del peso y el IMC de los primeros. La etiología es múltiple, y se relaciona con disminución de la secreción de Hormona del crecimiento (GH), acción disminuida de las hormonas sexuales, baja tasa metabólica (Chapman, 2010).

Además, la distribución de TA en los adultos mayores es mayor a nivel hepático, muscular, abdominal, a comparación del TA subcutáneo y de la distribución en adultos jóvenes. Dichos cambios, se relacionan además, con insulinoresistencia (Chapman, 2010).

Las diferencias regionales de los depósitos adiposos generan diversas características funcionales y morfológicas en el TA, ya que, los depósitos difieren en microvasculatura, innervación, matriz extracelular, metabolismo y secreción de productos. Por ejemplo, los adipocitos son de menor tamaño en las mujeres y el TAV que en los hombres y el TAS, de igual manera, el número, de células estromales es mayor en el depósito omental que en el abdominal (Chapman, 2010).

El TAB almacena la mayor cantidad de lípidos del cuerpo, en forma de lípidos neutros, triglicéridos (TG), y los libera como AGNE y glicerol. Además, se produce la lipólisis (hidrólisis de los TG a AGNE y glicerol). Al ser liberados del TA, los AG se unen a la albúmina circulante y son trasladados hacia el músculo, hígado y adipocitos (para re esterificación), el glicerol es llevado hacia el hígado para la producción hepática de glucosa (Lee, M., 2012).

Dentro de los adipocitos, se sintetizan los TG a partir de Ácidos Grasos Libres Esterificados (AGLE). En esta formación actúa la Lipo-Protein-Lipasa (LPL), que descompone los TG circulantes a AG libres. La actividad de esta enzima también presenta diferencias, siendo esta, mayor en el depósito omental en mujeres, que en hombres sanos y en hombres obesos, además, la actividad alta de la LPL favorece el depósito adiposo en el compartimento visceral en hombres (Lee, M., 2012).

La estructura de los TG, compuesta por una columna de glicérido-glicerol se deriva generalmente de la glucosa, por lo que, la captación de glucosa por los adipocitos es importante para el almacenamiento de los TG. La glucosa se transporta hacia el interior

del adipocito a través de los transportadores GLUT 4 que estos poseen; en respuesta a la insulina, éstos se colocan hacia la membrana celular e incrementan la captación de glucosa. Se ha demostrado, que la captación de glucosa y conversión a TG es mayor en los depósitos masculinos omental, mesentérico y abdominal; en las mujeres, es menor en el depósito omental, ya que posee adipocitos más pequeños (Lee, M., 2012).

El tejido adiposo marrón tiene como función principal regular el gasto energético, a través de un proceso denominado termogénesis, lo cual se logra a través de la Proteína de desacople1 (UCP1), que finalmente permitirá a las mitocondrias de los adipocitos marrones generar calor en lugar de ATP, por lo tanto, mantener el calor corporal (Bray, Pathogenesis of obesity, 2015)

Históricamente, se asoció al TAM con la producción de calor en neonatos e infantes, pero, en años posteriores, y mediante la realización de estudios en adultos, se ha determinado mediante Tomografía con Emisión de Protones (PET), la presencia de TAM metabólicamente activo en adultos. En dicho tejido, las temperaturas frías, producen un incremento de la captación de Fluorodeoxiglucosa, lo que permitió visualizar el tejido, que de otra manera, no fue visible en temperaturas cálidas (Virtanen, 2009)

El TAM, se localiza en la región supraclavicular, cervical, perirrenal, paravertebral, mediastino, y región para-aórtica, y su actividad está relacionada inversamente con el porcentaje de grasa corporal (Pfeifer, 2015) (Virtanen, 2009).

Los adipocitos marrón son ricos en mitocondrias, y expresan una gran cantidad de UCP 1, lo que le permite al TAM transformar la energía almacenada en calor. Los AGNE son el sustrato para la adecuada funcionalidad del TAM, que, después de ser captados hacia el interior del adipocito marrón, son almacenados en forma de TriAcilGlicerol (TAG) dentro de las gotitas lipídicas o usados *a posteriori* en la oxidación mitocondrial,

por lo tanto, la funcionalidad del TAM depende de la disponibilidad de AGNE o libres (Poekes, 2015).

Además de los AGNE, el TAM usa también glucosa como sustrato durante el proceso de la termogénesis, bajo activación del sistema simpático. Se ha demostrado también que la tasa de captación de glucosa por parte del TAM es tan alta como de las células metastásicas en un cáncer. La glucosa que no se usa se almacena como glicógeno se convertirá en TAG dentro de las gotitas lipídicas (Poekes, 2015).

De igual manera, los valores de glucosa sérica en ayunas son más bajos en persona con TAM detectable, que en aquellos sin TAM detectable, lo que indica, que el TAM puede relacionarse directamente con los valores de glucosa. La captación de la glucosa en el TAM, especialmente después de la exposición al frío, se incrementa hasta 12 veces, mientras que la captación de glucosa insulino-mediada en el TAM se incrementa únicamente 5 veces (Poekes, 2015) (Pfeifer, 2015).

Curiosamente, la expresión del transportador GLUT 4 es mayor en el TAM que en el TAB. Además, hay un control por parte del Sistema Nervioso Simpático (SNS) a través de sus receptores beta, de los que el $\beta 2$ es más abundante en el TAM y el $\beta 3$ en el TAB (Poekes, 2015).

2.3.2.2 Función endocrina del tejido adiposo.

Además de la función de energética del tejido adiposo, lo que lo cataloga como órgano endocrino, es la producción de varias moléculas con actividad biológica de tipo autócrino, parácrino y endócrino, y que, además, regulan el metabolismo sistémico (Poekes, 2015).

Los adipocitos producen un gran número de hormonas, las más importantes son la leptina y la adiponectina, las cuales cumplen un rol importante en la regulación del apetito,

metabolismo energético, respuesta de sistema inmune innato y reproducción. Además, secretan otros factores como proteínas de respuesta de fase aguda, incluidas el Amiloide Sérico A (ASA) y la Proteína de Unión a Retinol 4(RBP4), que pudieran tener un efecto en la inflamación sistémica e insulinoresistencia (Poekes, 2015).

La leptina es un producto del gen *ob*, que se expresa primariamente en los adipocitos. Actúa sobre sus receptores específicos LEPR, y se produce en mayor cantidad en los adipocitos de mayor tamaño. Su secreción disminuye durante el hambre y la inanición, lo que es estimulado por la insulina, mineralocorticoides, TNF- α y productos de los adipocitos (Bray, Physiology of leptin, 2016).

La ingesta alimenticia disminuye por la acción de la leptina, a través de la disminución del Neuropeptido Y (NPY), e incrementa el contenido de Proopiomelanocortina (POMC) en las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo (Bray, Physiology of leptin, 2016).

Además, la leptina se encuentra estrechamente relacionada con el IMC y la grasa corporal y refleja la proporción del tejido adiposo. La sobrealimentación incrementa los niveles de leptina sérica hasta un 40% dentro de las 12 horas siguientes. Las concentraciones además, son similares en pacientes sanos y diabéticos tipo 2 con el mismo peso, pero la hiperinsulinemia incrementa el uso de la glucosa y la producción de leptina en los adipocitos (Bray, Physiology of leptin, 2016).

La Adiponectina es una citosina abundante en el TA, con acciones anti inflamatorias, anti aterogénicas, anti diabéticas y cardio protectoras. Sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes obesos, y su expresión es mayor en mujeres que en hombres (Nigro, 2014).

La formación de la adiponectina se da por clivaje proteolítico en oligómeros de diferentes pesos moleculares y tamaños, que posteriormente se ensamblan. Los

oligómeros de mayor peso se relacionan con la sensibilidad a la insulina. Los receptores de la adiponectina se expresan en el músculo esquelético y el hígado, y son AdipoR1 (abundante en el músculo) y AdipoR2 (abundante en el hígado) (Nigro, 2014).

En el músculo, participa en la sensibilidad a la insulina, y en el hígado, activa el transporte de glucosa e inhibe la gluconeogénesis. Además, activa la oxidación de ácidos grasos y promueve la fosforilación del receptor de insulina. En el páncreas, estimula la secreción de insulina y en el TA incrementa la captación de la glucosa basal (Nigro, 2014).

Además de las previamente mencionadas, el TA produce factores adicionales, entre estos omentina, visfantina, resistina, Factos de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8). Además, moléculas involucradas en la inmunidad innata y factores de respuesta de fase aguda (Lee, M., 2012).

2.3.2.3. Obesidad e Inflamación.

A medida que se presenta la obesidad, el TA se vuelve disfuncional, lo que se da a consecuencia de la elevada producción de AGNEs y adipocinas. El incremento de los niveles de AGNEs conduce al incremento de secreción pancreática, disminución de la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular y en el hepático, incrementa la secreción de Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL), e induce disfunción endotelial (Lee, M., 2012).

La producción del TA de citocinas pro inflamatorias se incrementa en la obesidad, ya que, mientras el adipocito se hipertrofia, los macrófagos infiltran el tejido, se activan y secretan moléculas pro inflamatorias; de manera paralela, la secreción de sustancias antiinflamatorias como la adiponectina se suprime (Lee, M., 2012).

Se ha determinado en varios estudios, que hasta el 40% de las células del tejido adiposo son macrófagos, las que constituyen una gran fuente de mediadores inflamatorios y pueden propiciar insulinoresistencia en el paciente obeso (Lackey, 2015).

Como ya se ha mencionado, los macrófagos del TA secretan citocinas como el TNF y otros con acciones tipo parácrina que llevan a la disminución de la señalización de insulina; si la producción de estas sustancias es suficientemente alta, hay una fuga de las mismas hacia la circulación, provocando insulinoresistencia en tejidos distantes (Lackey, 2015).

La inflamación crónica presente en la obesidad, además de la insulinoresistencia, pudiera tener un papel en la homeostasis energética, por lo tanto, limitar la inflamación en el TA puede producir reducción en la adipogénesis, expansión del TA e infiltración capilar (Lackey, 2015).

Muchos estudios han demostrado la relación entre la inflamación como mediador en la patogenia de DM2 y aterosclerosis. La incidencia de DM2 se relaciona con los niveles de marcadores de inflamación como Proteína C Reactiva (PCR), IL- 6, Inhibidor del Activador Plasminógeno 1 (PAI - 1), TNF- α , y conteo leucocitario (Mc Culloch, 2014).

Mientras que la acumulación de células inmunes predispone al órgano adiposo a la inflamación, la sola acumulación es insuficiente para activar el sistema inmune. Aparentemente, uno de los puntos clave del desarrollo del estado inflamatorio en el TA visceral y desarrollo de insulinoresistencia, es la polarización de macrófagos de un estado M2 a uno M1 pro inflamatorio. Este cambio de estado es importante para el desarrollo inflamatorio, ya que los macrófagos son una fuente importante de citocinas pro-inflamatorias y reclutamiento de células T (Wensveen, 2015) (Lackey, 2015).

Además de los macrófagos, existen varios tipos de células inmunes relacionadas con el proceso inflamatorio en el TA: células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, Mastocitos, Linfocitos T helper 2, Linfocitos CD4, Linfocitos T CD8 y Natural killers (Lee, B-C., 2014).

2.4. PREDIABETES.

La Prediabetes (PD) representa un estado de elevación de la glucosa plasmática sobre el rango normal, pero, bajo el rango clínico de DM. Este estado incluye a pacientes con Alteración de Glucosa Ayunas (AGA) e Intolerancia Oral a la Glucosa (IOG) o AGA e IOG con niveles elevados de HbA1c (Buysschaert M.,2014).

Según las categorías de riesgo incrementado para DM2 o PD de la ADA, los valores mediante los cuales se diagnostica esta condición son:

- Glucosa plasmática en ayunas de 100 mg/dl (5.6 mmol/L) a 125 mg/dl (6.9 mmol/L) (AGA) ; o,
- Prueba de Tolerancia Oral de 75 g de Glucosa en 2 horas de 140 mg/dl (7.8 mmol/L) a 199 mg/dl(11.0 mmol/L) (IOG) ; o,
- A1C entre 5,7% y 6,4%(39 – 46 mmol/mol) (American Diabetes Association, 2016).

Existen múltiples factores que tienen una papel importante en el desarrollo de disfunción de las células beta pancreáticas, entre estos se encuentran: predisposición genética, insulinoresistencia, incremento de la demanda de insulina, glucotoxicidad, lipotoxicidad, alteración en la liberación o acción de la incretina, acumulación de amilina, disminución de la masa de células beta (Bergman, 2012).

2.4.1. Epidemiología de la prediabetes.

Existen reportes de incrementos en las cifras medias de Glucosa sérica en ayunas y prevalencia de DM tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. La prevalencia mundial de IOG fue estimada en el 2010 de 343 millones de personas en Asia del Sur, América del Norte y el Caribe (Bansal, 2015).

Datos adicionales indican que la gente de Oceanía presenta la media más alta de glucosa alterada en ayunas que cualquier otra región, la que también fue alta en otras regiones como América Latina, África del Norte y Medio Oriente (Tabák, 2012).

El estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sugiere que el 35% de la población mayor de 20 años de los Estados Unidos, y, el 50% de los mayores de 65 años presentó PD en el período 2005 -2008, según las definiciones dadas por la concentración de HbA1c y glucosa en ayunas, con lo que finalmente se estimó la presencia de 79 millones de personas afectadas con PD en Estados Unidos. Aunque las prevalencias de AGA e IOG varían entre los diferentes grupos étnicos, ambos desórdenes son más comunes en mayores de 40 años, y la AGA es más prevalente entre mujeres. Estas cifras son de gran importancia ya que cerca del 5-10% de personas con PD se vuelven diabéticas cada año (Tabák, 2012).

2.4.2. Fisiopatología de la prediabetes.

Los cambios en los niveles de glucosa en los pacientes sanos se encuentran estrictamente regulados. El estudio British Whitehall II demostró que existe alteración de la sensibilidad a la insulina de hasta 13 años antes de la presentación de la DM, con un deterioro más pronunciado desde los 5 años previos al diagnóstico. Durante el período de observación de 13 años, la secreción insulínica se mantuvo continua, sin embargo, se presentó un incremento compensatorio sustancial 3 a 4 años antes de la disminución abrupta y conversión a DM (Bergman, 2012).

Autores como Tirosh et al., demostraron que existe un incremento del riesgo de desarrollo de DM en personas con valores limítrofes de glucosa en ayunas (GA), así como de valores de glucosa postprandial (GPP) cercanos a 140 mg/dl. El mencionado autor,

señaló como punto de corte un valor de GA de 94 mg/dl. Por lo tanto, incluso ligeras variaciones en los valores de la GA o GPP deben ser estudiados antes de presentar valores que indicaran AGA o IOG, especialmente si el paciente presenta otros factores de riesgo asociados (Bergman, 2012).

Actualmente, existe un modelo de desarrollo multi etapas Weir que describe la progresión hacia DM y los cambios en la masa de las células beta, fenotipo y función de las mismas:

- En la primera etapa existe un largo período de IR junto con hiperinsulinemia compensatoria e incremento de la masa de células beta.
- La segunda etapa representa un período de adaptación, en el que las células beta no logran compensar totalmente la IR, lo que provoca cambios en el fenotipo de las células beta y su expresión génica y proteica, por lo que, los valores de glucosa en ayunas y post carga no se pueden mantener completamente dentro de valores adecuados, incrementándose hasta valores entre 89 - 116 mg/dl; además, se presenta disminución en la secreción de insulina.
- En la tercera etapa, o período de descompensación temprana, las células beta se vuelven incapaces de compensar la IR, y por lo tanto, los valores de glucosa incrementan rápidamente hasta un promedio de 130 mg/dl. Este período se extiende desde la PD hasta la DM manifiesta (Bergman, 2012).

2.4.3. Prediabetes y retinopatía.

En los pacientes con PD, se han descrito complicaciones micro vasculares, entre las que se incluyen retinopatía en el 8 al 12% de los pacientes. Comúnmente, es una retinopatía de fondo, aunque se han descrito casos en los que se trata de casos en los que la visión está amenazada (Buysschaert M., 2014).

Hay una relación continua entre la prevalencia de retinopatía y el incremento gradual de la GA. En el Diabetes Prevention Program (DPP), la retinopatía estuvo presente en 7 – 13% de pacientes con concentraciones de GA menores de 100.8 mg/dl. Al examinarse la relación entre HbA1c y GA con la prevalencia de retinopatía en una población de los Estados Unidos, la retinopatía incrementa abruptamente cuando el valor de HbA1c excedía 5,5% y el de GA 104,4 mg/dl (Buysschaert M.,2014).

El DPP demostró el beneficio del cambio del estilo de vida y el uso de metformina en pacientes con AGA e IOG, además, se revisó a los pacientes para analizar si la retinopatía se presentaba en la PD. Se detectó retinopatía antes de la presentación de DM en el 7,9% de los participantes no diabéticos (Buysschaert M.,2014).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDIO.

El siguiente es un estudio transversal analítico.

3.2. UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Pacientes prediabéticos y obesos no diabéticos con alteración de la agudeza visual o diagnóstico previo de miopía en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital Enrique Garcés, en el período septiembre a diciembre 2015.

3.3. MUESTRA.

El tamaño de la muestra se calculó con base en una cohorte previamente analizada, de pacientes con síndrome metabólico pre mórbido en la consulta externa del servicio de Medicina interna del hospital General Enrique Garcés (Coral, 2015).

El cálculo de la muestra se realizó con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

En donde:

N = Total de la población= 256 pacientes

Z_{α} = 1.96 al cuadrado (si la seguridad es del 95%)

p = proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio (Miopía). Este dato es generalmente desconocido y se suele suponer que $p=q=0.5$ que es la opción más segura (en este caso = 0.5)

q = 1 – p (en este caso 1-0.5 = 0.5)

d = precisión (5%).

Por lo tanto:

$$n = \frac{256 * 3,8416 * 0,5 * 0,5}{0,6375 + (3,8416 * 0,5 * 0,5)} = \frac{245,8624}{1,59} = 154,63 = 155 \text{ pacientes.}$$

Sin embargo, del total de 256 participantes en el mencionado estudio, 240 pacientes presentaron obesidad o sobrepeso y 191 pacientes presentaron alteración en la glucosa en ayunas, por lo que se decidió ampliar la muestra a 240 pacientes que presentaron tanto de obesidad como de alteración de la glucosa en ayunas.

3.3.1. Recolección de la muestra.

La unidad de estudio de la presente investigación corresponde a cada paciente de la cohorte mencionada de la consulta externa del servicio de Medicina Interna, con diagnóstico de Obesidad y/o Prediabetes y alteraciones de la agudeza visual. Dichos datos fueron obtenidos de manera personal con cada uno de los pacientes analizados, mediante entrevista directa, con previa aceptación y firma del consentimiento informado.

Este proceso se realizó en tres consultas médicas subsecuentes:

- En la primera consulta, en el Servicio de Medicina Interna, se tomó las medidas antropométricas necesarias: peso y talla, mediante el uso de una balanza estandarizada y un tallímetro estandarizado; el perímetro abdominal, para el que se usó una cinta métrica estandarizada no extensible, se midió en el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca anterosuperior. Además, se interrogó al paciente sobre su agudeza visual, y antecedentes familiares de DM2, obesidad y miopía. Se terminó la primera entrevista con la entrega de la solicitud para realización de Glucosa sérica, HbA1c y Prueba de Tolerancia oral a la glucosa de 75 g, así como la solicitud de examen visual.

Según lo solicitado, se realizaron los estudios bioquímicos: Hemoglobina glicosilada, Prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g y Glucosa sérica en ayunas. La Hemoglobina glicosilada A1C se realizó mediante Turbidimetría, con un ayuno previo del paciente de 8 horas aproximadamente; la prueba de tolerancia oral a la glucosa se realizó según el protocolo de la OMS, con la toma previa de una muestra de sangre venosa para medir los niveles de glicemia basal (ayunas), posteriormente, se dio a ingerir una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua en un lapso de 5 minutos, dos horas después, se tomó una segunda muestra de sangre para medir los niveles de glucemia post- carga.

- En la segunda consulta, en el Servicio de Medicina Interna, se recibió los resultados de laboratorio solicitados previamente, y se completó en la base de datos del paciente en MICROSOFT EXCEL. De acuerdo a los resultados obtenidos, se procedió con tratamiento específico y modificaciones en el estilo de vida, así como consejería nutricional.

- En la tercera consulta, en el Servicio de Oftalmología, se realizó el estudio visual. Dicho estudio se realizó con dilatación pupilar previa y comprendió: agudeza visual, fondo de ojo y medición del tono ocular mediante el método de aplanamiento, con el uso de una lámpara de hendidura y aplicación de fluoresceína. Estos estudios se realizaron en la misma consulta. Los datos de estos estudios fueron anexados a la base de datos de MICROSOFT EXCEL de cada paciente.

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.4.1. Criterios de inclusión.

- Pacientes con cualquier criterio de Pre Diabetes y alteración para visión lejana.

- Pacientes con cualquier criterio de Pre Diabetes y diagnóstico previo de miopía.
- Pacientes con obesidad según índice de Masa Corporal que presente alteración para visión lejana.
- Pacientes con obesidad según índice de Masa Corporal y diagnóstico previo de miopía.
- Pacientes con obesidad según Perímetro abdominal y que presente alteración para visión lejana o diagnóstico previo de miopía.

3.4.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 1 o tipo 2.
- Pacientes pre diabéticos con un diagnóstico visual establecido diferente a la miopía u otros errores de refracción.
- Pacientes obesos con un diagnóstico visual establecido diferente a la miopía u otros errores de refracción.
- Pacientes quienes no consientan participar en el estudio.
- Pacientes con antecedentes de cirugía oftálmica.

3.5. ANÁLISIS DE DATOS.

Para el análisis de datos se transcribió la base de datos obtenida en la consulta a una base de datos digital en el programa de Excel, que fue exportada al programa estadístico para las ciencias sociales SPSS V.20, en el que se realizó el análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Las variables cuantitativas con distribución normal fueron representadas como medias y desviación estándar. Para determinar la asociación entre variables

cualitativas se aplicó la prueba de Chi cuadrado de Pearson. Para la comparación entre medias entre dos grupos se utilizó la prueba de T de Student. Se construyó modelos de regresión logística para determinar los factores de riesgo mediante los Odds Ratio (OR) con los respectivos intervalos de confianza del 95%.

Con base en esto, se realizó un modelo de regresión logística para la presencia de miopía ajustado por: Sexo, grupos etarios, obesidad, perímetro abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g. Se construyó dos modelos de regresión para determinar los factores de riesgo para alteraciones en el fondo de ojo, así: Modelo 1: Ajustado por sexo, grupos etarios, obesidad, perímetro abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, presencia de miopía y glicemia en ayunas; Modelo 2: Ajustado por sexo, grupos etarios, obesidad, perímetro abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, presencia de miopía y prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g. Y se construyó un modelo de regresión para la alteración en la presión intraocular ajustado por: Sexo, grupos etarios, obesidad, perímetro abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, presencia de miopía, glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa de 75 g.

Los resultados de las pruebas fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de $p < 0,05$.

3.6. ASPECTOS BIOÉTICOS.

El presente estudio cumplió con normas éticas para la investigación clínica, entre las cuales destacaron: el respeto a las personas (principio de autonomía), la búsqueda del

bien (principios de beneficencia y no maleficencia) y la justicia. Antes de su realización fue aprobado por el Comité de Bioética e Investigación de la Unidad de Docencia del Hospital General Enrique Garcés.

La investigación respondió a un diseño científico, consideró los riesgos predecibles, en relación con los beneficios posibles y sobretodo respetó el derecho del ser humano sujeto de investigación, prevaleció su interés y bienestar sobre los intereses de la ciencia.

Previo a la participación en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado de participación por escrito y se respetó la libertad del individuo durante todo el estudio. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales fueron usados con fines exclusivamente académicos y no fueron divulgados por ningún medio fuera de la comunidad científica.

CAPITULO IV

RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DE POBLACIÓN.

4.1.1. Distribución por género.

La muestra estudiada estuvo conformada por 240 pacientes, de los cuales un 90,8% (218 pacientes) correspondió al sexo femenino y un 9,2% (22 pacientes) al sexo masculino.

Tabla 1. Distribución del sexo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Sexo		
Femenino	218	90,8
Masculino	22	9,2
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.1.2. Grupos etarios.

La edad promedio de la población fue de $50,53 \pm 13,45$ años, asimismo de acuerdo a la distribución de la edad, se encontró que el grupo etario más frecuente fueron los adultos medios con un 58,8% (n=141), seguido por el grupo de adulto joven (29,2%; n=70) y por último el grupo de adultos mayores (12,1%; n=29).

Tabla 2. Distribución de los grupos etarios de los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Grupos etarios (OMS)*		
Adulto Joven	70	29,2
Adulto Medio	141	58,7
Adulto Mayor	29	12,1
Total	240	100,0

OMS: Organización Mundial para la Salud. *Adulto joven: 18 a 44 años, adulto medio: 45 a 65 años y adulto mayor: >65 años.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2. ANÁLISIS DE VARIABLES.

4.2.1. Índice de masa corporal.

Se encontró un índice de masa corporal promedio de $33,66 \pm 5,31$ Kg/m², con una mayor frecuencia de obesidad con el 75,0% (n=180), a continuación, los pacientes con sobrepeso con un 22,1% y, con peso normal solo un 2,9% (n=7) del total de pacientes estudiados.

Tabla 3. Índice de masa corporal en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Índice de Masa Corporal (OMS)*		
Peso normal	7	2,9
Sobrepeso	53	22,1
Obesidad	180	75,0
Total	240	100,0

OMS: Organización Mundial para la Salud.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.2 Perímetro Abdominal.

El promedio de perímetro abdominal en la muestra estudiada fue de $104,73 \pm 11,38$ cm, con una distribución similar para el sexo masculino ($107,27 \pm 11,84$ cm) y el sexo femenino ($104,48 \pm 11,33$ cm), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,273$). Por otra parte, se encontró una alta frecuencia de obesidad abdominal con un 93,3% ($n=224$), mientras que solo un 6,7% ($n=16$) no presentó obesidad abdominal.

Tabla 4. Frecuencia de obesidad abdominal en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Obesidad abdominal*		
Ausencia	16	6,7
Presencia	224	93,3
Total	240	100,0

* Circunferencia abdominal: Mujeres ≥ 88 cm y Hombres ≥ 102 cm

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.3 Glicemia en ayuno.

El promedio de la glicemia en ayuno fue de $104,01 \pm 21,80$ mg/dL; se observó que la mayoría de los pacientes presentó una glicemia en ayuno menor a 100 mg/dL con el 55,4% ($n=133$), un 35,0% ($n=84$) de los pacientes reportó una glicemia en ayuna entre 100 a 125,9 mg/dL y un 9,6% reportó una glicemia en ayuna ≥ 126 mg/dL.

Tabla 5. Comportamiento de la glicemia en ayuno en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Glicemia en ayuno		
Menor a 100 mg/dL	133	55,4
100 a 125,9 mg/dL	84	35,0
≥126 mg/dL	23	9,6
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.4 Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de 75 g.

El promedio de prueba de tolerancia oral a la glucosa fue de $132,11 \pm 38,18$ mg/dL.

La PTOG con un valor menor a 140 mg/dL se presentó en un 65,4% (n=167), 140 a 199 mg/dL (27,5%; n=66) y en menor frecuencia los pacientes con PTOG ≥ 200 mg/dL (7,1%; n=17).

Tabla 6. Comportamiento de la Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa de 75 g en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Prueba de Tolerancia Oral a la Glucosa		
75g		
Menor a 140 mg/dL	157	65,4
140 a 199 mg/dL	66	27,5
≥200 mg/dL	17	7,1
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.5 Hemoglobina Glicosilada.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) promedio fue de $5,55 \pm 0,69$ %; asimismo, se pudo observar que la mayoría de los pacientes (94,6%) se presentó dentro de un rango menor a 6,5% mientras que un 5,4% presentó una HbA1c $\geq 6,5\%$.

Tabla 7. Comportamiento de la hemoglobina glicosilada en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Hemoglobina glicosilada*		
<6,5%	227	94,6
$\geq 6,5\%$	13	5,4
Total	240	100,0

*HbA1c

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.6 Antecedentes patológicos familiares.

La prevalencia del antecedente familiar de Diabetes Mellitus fue del 24,4%, (n=61), de estos, los familiares con mayor afectación son los padres con 80,3%, los hermanos a continuación con 11,5%, hermanos y padres con 4,9% y los hijos con un 3,3%. Por otra parte, la frecuencia del antecedente familiar de obesidad fue de 30,8% (n=74), y de manera similar, los padres fueron los más afectados con un 50%, los hijos 23,0%, hermanos 21,6% y los hermanos y padres 5,4%. En cuanto al antecedente familiar de miopía, se presentó con un 25,4% (n=61); los padres fueron los más frecuentes con un 41,0%, los hermanos con un 29,5%, los hijos tuvieron un 19,7% y los hermanos y padres un 9,8%.

Tabla 8. Comportamiento de los antecedentes patológicos familiares en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Antecedente familiar de Diabetes Mellitus		
No	179	74,6
Si	61	25,4
Antecedente familiar de Obesidad		
No	166	69,2
Si	74	30,8
Antecedente familiar de Miopía		
No	179	74,6
Si	61	25,4
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.7 Agudeza visual.

Se encontró que solo un 2,5% tuvo emetropía (visión normal), por otra parte la alteración visual más frecuente fue la miopía con un 71,3% (n=171), a continuación la hipermetropía con un 23,7% (n=57) y con menor frecuencia el astigmatismo con un 2,5% (n=6).

Tabla 9. Frecuencia de las alteraciones en la agudeza visual en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

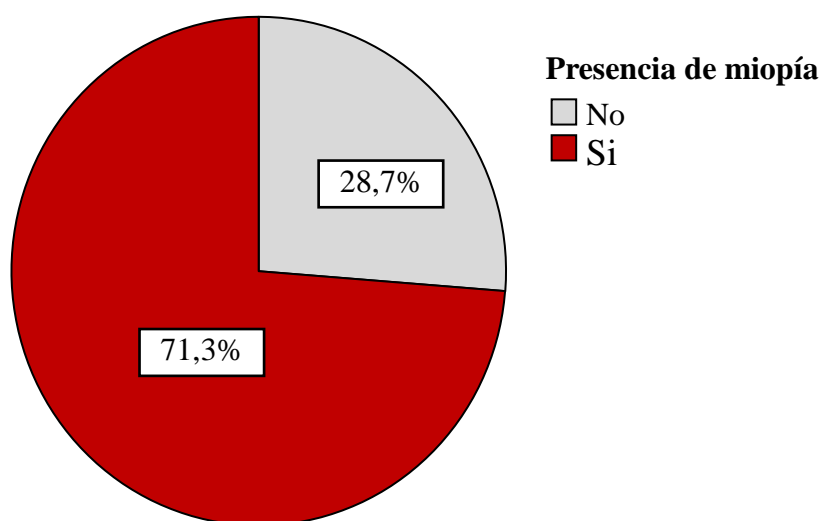
	n	%
Alteraciones en la agudeza visual		
Emetropía	6	2,5
Miopía	171	71,3
Hipermetropía	57	23,7
Astigmatismo	6	2,5
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

La prevalencia de miopía fue del 71,3% mientras que su ausencia correspondió al 28,7%.

Figura 1. Prevalencia de miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.



Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: Lourdes García López

4.2.8. Fondo de ojo.

Al evaluar a los pacientes mediante el examen de fondo de ojo se encontró que un 78,8% (n=189) de los pacientes presentó un fondo de ojo normal, asimismo, se reportó que el 14,2% (n=34) presentó retinopatía hipertensiva, el 1,7% glaucoma, 1,3% angiosclerosis, 0,8% toxoplasmosis, 0,8% degeneración macular miópica, 0,8% retina delgada, 0,4% discos ópticos hipoplásicos, 0,4% alteración pigmentaria por miopía, 0,4% coloboma del nervio óptico y el 0,4% creciente miópica, por otra parte no se observó ningún caso de retinopatía diabética.

Se aprecia que la prevalencia de alteraciones en el fondo de ojo fue de un 21,2% mientras que el 78,8% de los pacientes tuvo un fondo de ojo sin alteraciones

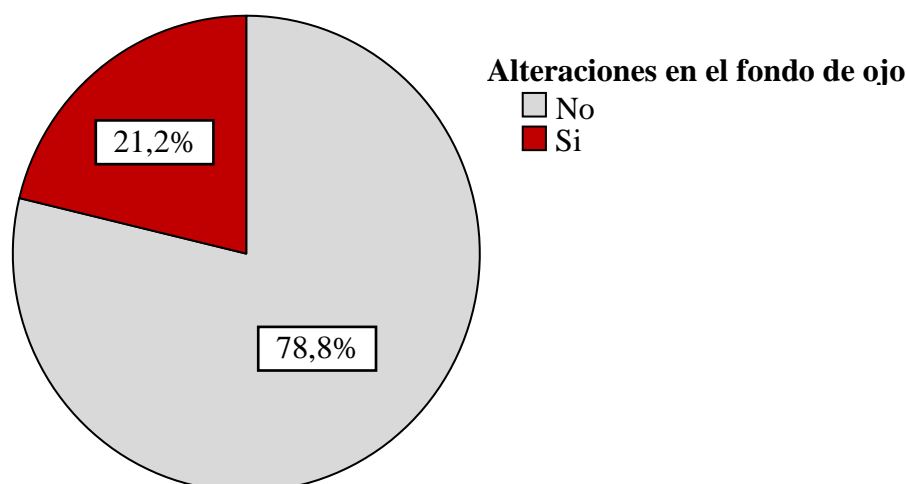
Tabla 10. Comportamiento del fondo del ojo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Alteraciones en el fondo de ojo		
Normal	189	78,8
Retinopatía hipertensiva	34	14,2
Glaucoma	4	1,7
Angiosclerosis	3	1,3
Toxoplasmosis	2	0,8
Degeneración macular miópica	2	0,8
Retina Delgada	2	0,8
Discos ópticos hipoplásicos	1	0,4
Alteración pigmentaria por miopía	1	0,4
Coloboma nervio óptico	1	0,4
Creciente miópica	1	0,4
Retinopatía diabética	0	0
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

Figura 2. Prevalencia de alteraciones en el fondo de ojo de los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.



Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.9. Presión intraocular.

Al evaluar la presión intraocular en ambos ojos, se obtuvo un promedio para el ojo derecho de $15,78 \pm 2,88$ mm Hg, y de manera similar una presión intraocular promedio de $15,80 \pm 2,69$ mm Hg para el ojo izquierdo. Por otra parte se encontró una frecuencia de hipertensión intraocular del 5,8% ($n=14$), tal como se muestra en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Comportamiento de la alteración en la presión intraocular en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	n	%
Alteración en la presión intraocular		
Normal	226	94,2
Hipertensión intraocular	14	5,8
Total	240	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.10 Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con Miopía.

El promedio de edad fue menor en los pacientes con miopía ($49,17 \pm 12,73$ años) a comparación de los pacientes sin miopía ($54,37 \pm 14,73$ años) con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,008$). Asimismo, los pacientes con miopía presentaron un mayor valor de glicemia en ayuno ($105,97 \pm 24,09$ mg/dL) que los pacientes sin miopía ($98,52 \pm 11,96$ mg/dL), con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). La PTOG mostró una diferencia significativa entre los pacientes con y sin miopía, con un mayor promedio los pacientes con miopía (Sin miopía: $123,06 \pm 37,22$ mg/dL vs. Con miopía: $135,33 \pm 28,10$ mg/dL; $p=0,028$). No se observó diferencias significativas entre el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal y la presencia o ausencia de miopía.

Tabla 12. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Miopía				<i>p</i> *
	Ausencia		Presencia		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	54,37	14,73	49,17	12,73	0,008
Glicemia en ayunas (mg/dL)	98,52	11,96	105,97	24,09	0,002
PTOG (mg/dL)	123,06	37,22	135,33	38,10	0,028
HbA1c (%)	5,45	0,44	5,59	0,76	0,154
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	33,72	4,93	33,64	5,45	0,914
Circunferencia abdominal (cm)	105,02	10,05	104,63	11,84	0,819

* Prueba de T de Student, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$

PTGO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.11. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con alteración de fondo de ojo.

Al evaluar el comportamiento de la edad, glucosa en ayuno y antropometría de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones en el fondo de ojo, se puede observar que todas las variables presentaron diferencias estadísticamente significativas, con un mayor promedio de edad, glucosa en ayunas, PTOG, HbA1c, IMC y circunferencia abdominal en los pacientes con alteraciones en el fondo de ojo a comparación de los pacientes sin alteraciones en el fondo de ojo.

Tabla 13. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la alteración en el fondo de ojo en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Alteración en el fondo de ojo				<i>p</i> *
	Ausencia		Presencia		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	49,14	13,01	55,71	13,92	0,002
Glicemia en ayunas (mg/dL)	100,96	14,65	115,33	36,03	<0,001
PTOG (mg/dL)	127,15	33,69	150,49	47,56	<0,001
HbA1c (%)	5,45	0,44	5,93	1,17	0,006
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	33,19	5,12	35,41	5,68	0,008
Circunferencia abdominal (cm)	103.53	10.42	109.20	13.60	0,007

* Prueba de T de Student, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$

PTGO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.12. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas en relación con la presión intraocular.

Se encontró un mayor promedio de edad en los pacientes con alteración en la presión intraocular ($57,64 \pm 11,17$ años) comparado a los pacientes sin alteración en la presión intraocular ($50,09 \pm 13,48$ años), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,041$), asimismo, se evidencia que los pacientes con alteración en la presión intraocular presentaron un mayor promedio de PTOG ($153,36 \pm 40,77$ mg/dL) que los pacientes sin alteración en la presión intraocular ($130,80 \pm 37,72$ mg/dL), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,032$). La glicemia en ayunas, HbA1c, IMC y circunferencia abdominal no mostraron diferencias significativas entre la presencia o ausencia de alteración en la presión intraocular.

Tabla 14. Comportamiento de la edad, antropometría y variables bioquímicas de la glucosa de acuerdo a la alteración en la presión intraocular en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Alteración en la presión intraocular				<i>p</i> *
	Ausencia		Presencia		
	Media	DE	Media	DE	
Edad (años)	50,09	13,48	57,64	11,17	0,041
Glicemia en ayunas (mg/dL)	103,43	20,66	113,43	35,37	0,096
PTOG (mg/dL)	130,80	37,72	153,36	40,77	0,032
HbA1c (%)	5,54	0,66	5,79	1,13	0,184
Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	33,51	5,34	36,07	4,20	0,080
Circunferencia abdominal (cm)	104,56	11,46	107,57	9,84	0,337

* Prueba de T de Student, diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$

PTGO: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.13. Asociación de género, edad y miopía.

Se observó una frecuencia de miopía similar de acuerdo al sexo (femenino: 71,1%; masculino: 72,7%), sin una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=0,027$; $p=0,872$); por otra parte, se observó una disminución de la frecuencia de miopía de acuerdo a la edad, desde un 78,6% en el adulto joven, 71,6% en el adulto medio, hasta un 51,7% en el adulto mayor, con una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=7,339$; $p=0,027$).

Tabla 15. Asociación entre el sexo, grupos etarios y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Miopía				Total		$\chi^2 (p)^*$
	Ausencia		Presencia		n	%	
	n	%	n	%			
Sexo							0,026 (0,872)
Femenino	63	28,9	155	71,1	218	100,0	
Masculino	6	27,3	16	72,7	22	100,0	
Grupos etarios							7,239 (0,027)
Adulto Joven	15	21,4	55	78,6	70	100,0	
Adulto Medio	40	28,4	101	71,6	141	100,0	
Adulto Mayor	14	48,3	15	51,7	29	100,0	
Total	69	28,7	171	71,3	240	100,0	

* Prueba de Chi cuadrado de Pearson, asociación significativas cuando $p < 0,05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.14. Asociación de variables bioquímicas y miopía.

De las variables bioquímicas estudiadas se encontró que únicamente la glicemia en ayunas mostró una asociación estadísticamente significativa con la miopía ($\chi^2=4,961$; $p=0,026$), presentando un mayor porcentaje de miopía los pacientes con una glicemia mayor o igual a 100 mg/dL (78,5%), versus un 65,4% de miopía en los pacientes con una glicemia menor a 100 mg/dL.

Tabla 16. Asociación entre las variables bioquímicas y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Miopía				Total		χ^2 (p)*
	Ausencia n	%	Presencia n	%	n	%	
Glicemia en ayunas							4,961 (0,026)
<100 mg/dL	46	34,6	87	65,4	133	100,0	
≥100 mg/dL	23	21,5	84	78,5	107	100,0	
PTOG							0,243 (0,622)
<200 mg/dL	65	29,1	158	70,9	223	100,0	
≥200 mg/dL	4	23,5	13	76,5	17	100,0	
Hemoglobina glicosilada							1,199 (0,274)
HbA1c <6,5%	67	29,5	160	70,5	227	100,0	
HbA1c ≥6,5%	2	15,4	11	84,6	13	100,0	
Total	69	28,7	171	71,3	240	100,0	

* Prueba de Chi cuadrado de Pearson, asociación significativas cuando $p < 0,05$

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.15. Asociación entre antropometría y miopía.

No se encontró asociación entre la miopía y la obesidad por índice de masa corporal ($\chi^2=0,170$; $p=0,681$), así como tampoco con la obesidad abdominal ($\chi^2=0,837$; $p=0,360$). **Tabla 17.**

4.2.16. Asociación entre antecedentes patológicos familiares y miopía.

Al evaluar los antecedentes familiares, no se encontró asociaciones significativas entre la miopía y el antecedente familiar de Diabetes Mellitus ($\chi^2=0,230$; $p=0,632$), antecedente familiar de obesidad ($\chi^2=0,284$; $p=0,594$) y antecedente familiar de miopía ($\chi^2=0,031$; $p=0,860$). **Tabla 18.**

Tabla 17. Asociación entre la antropometría y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Miopía				Total		$\chi^2 (p)^*$
	Ausencia n	%	Presencia n	%	n	%	
Obesidad (IMC)							0,170 (0,681)
Ausencia	16	26,7	44	73,3	60	100,0	
Presencia	53	29,4	127	70,6	180	100,0	
Obesidad abdominal							0,837 (0,360)
Ausencia	3	18,8	13	81,3	16	100,0	
Presencia	66	29,5	158	70,5	224	100,0	
Total	69	28,7	171	71,3	240	100,0	

* Prueba de Chi cuadrado de Pearson, asociación significativas cuando $p < 0,05$

IMC: Índice de masa corporal

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

Tabla 18. Asociación entre los antecedentes patológicos familiares y la miopía en los pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Miopía				Total		$\chi^2 (p)^*$
	Ausencia n	%	Presencia n	%	n	%	
Antecedente familiar de Diabetes Mellitus							0,230 (0,632)
Ausencia	50	27,9	129	72,1	179	100,0	
Presencia	19	31,1	42	68,9	61	100,0	
Antecedente familiar de Obesidad							0,284 (0,594)
Ausencia	46	27,7	120	72,3	166	100,0	
Presencia	23	31,1	51	68,9	74	100,0	
Antecedente familiar de Miopía							0,031 (0,860)
Ausencia	52	29,1	127	70,9	179	100,0	
Presencia	17	27,9	44	72,1	61	100,0	
Total	69	28,7	171	71,3	240	100,0	

* Prueba de Chi cuadrado de Pearson, asociación significativas cuando $p < 0,05$

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

4.2.17. Modelos de Regresión Logística.

En el modelo primer modelo de regresión logística, para miopía, se observa como la edad se comportó como un factor protector, mientras que la glicemia en ayunas constituyó un factor de riesgo para la miopía, los pacientes con una glicemia en ayunas ≥ 126 mg/dL tienen un riesgo de 5,52 veces mayor para miopía que los pacientes con una glicemia < 100 mg/dL (OR=5,52; IC_{95%}:1,29-23,68; $p=0,02$).

El segundo modelo de regresión logística para alteraciones en el fondo de ojo los adultos mayores presentaron un riesgo significativo de 8 veces para presentar dicha condición patológica, asimismo, en ambos modelos la presencia de miopía tuvo mostró un riesgo significativo para la presencia de alteraciones en el fondo de ojo, por otra parte al evaluar el comportamiento de la glicemia en ayuno se no encontró un riesgo significativo, sin embargo, la glicemia por prueba de tolerancia oral a la glucosa mostró un riesgo significativo, donde los pacientes con glicemia mayor o igual a 200 mg/dL tuvieron un riesgo 3,66 veces mayor para las alteraciones en el fondo de ojo a comparación de los pacientes con una glicemia por PTOG < 140 mg/dL (OR=3,66; IC_{95%}: 1,10-12,20; $p=0,03$),

Tabla 20.

En el modelo de regresión logística para alteración en la presión intraocular se encontró que las variables que mostraron mayor influencia fueron el antecedente familiar de diabetes, antecedente familiar de obesidad y la PTOG; los pacientes con el antecedente familiar de diabetes tuvieron un riesgo 6,6 veces mayor para alteración en la presión intraocular que aquellos que no presentaron dicho antecedente, asimismo, los pacientes con antecedente familiar de obesidad tuvieron 6,5 mayor riesgo para alteración en la presión intraocular que aquellos que no tuvieron antecedente familiar de obesidad, por último los pacientes que presentaron una glicemia por PTOG mayor o igual a 200 mg/dL

tuvieron un riesgo significativo 9 veces mayor para alteración en la presión intraocular (OR=9,18; IC_{95%}: 1,0678,87; $p=0,04$) con respecto a los pacientes con una glicemia por PTOG menor a 140 mg/dL, **Tabla 21**.

Tabla 19. Modelo de regresión logística para Miopía en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Odds Ratio crudo (IC _{95%})	p^b	Odds Ratio ajustado ^c (IC _{95%})	p
Sexo				
Femenino	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,08 (0,40 - 2,89)	0,87	0,91 (0,28 - 2,93)	0,87
Grupos etarios				
Adulto joven	1,00	-	1,00	-
Adulto medio	0,68 (0,34 - 1,35)	0,28	0,66 (0,32 - 1,34)	0,25
Adulto mayor	0,29 (0,11 - 0,73)	<0,01	0,19 (0,07 - 0,55)	<0,01
Obesidad (IMC)				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,87 (0,45 - 1,67)	0,68	0,83 (0,38 - 1,82)	0,65
Obesidad abdominal				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,55 (0,15 - 2,00)	0,36	0,44 (0,09 - 2,16)	0,31
AF Diabetes Mellitus				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,85 (0,45 - 1,61)	0,63	0,70 (0,35 - 1,37)	0,30
AF obesidad				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,85 (0,46 - 1,54)	0,59	0,78 (0,40 - 1,52)	0,47
AF miopía				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	1,06 (0,55 - 2,02)	0,86	0,86 (0,43 - 1,74)	0,68
Glicemia en ayunas				
Menor a 100 mg/dL	1,00	-	1,00	-
100 a 125,9 mg/dL	1,53 (0,83 - 2,82)	0,17	0,81 (0,94 - 3,49)	0,07
Mayor o igual a 126 mg/dL	3,04 (1,01 - 12,08)	0,04	5,52 (1,29 - 23,68)	0,02
PTOG				
Glicemia <200 mg/dL	1,00	-	1,00	-
Glicemia ≥200 mg/dL	1,33 (0,42 - 4,25)	0,62	0,75 (0,19 - 2,95)	0,68

a Intervalo de Confianza (95%), b Nivel de significancia. c Ajuste por: Sexo, grupos etarios, obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, glicemia en ayunas y prueba de tolerancia oral a la glucosa. IMC: Índice de masa corporal. AF: Antecedente familiar
Fuente: Instrumento de recolección de datos
Elaborado por: Lourdes García López

Tabla 20. Modelo de regresión logística para alteraciones en el fondo de ojo en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Odds Ratio crudo (IC _{95%})	<i>p</i>	Modelo 1 Odds Ratio ajustado (IC _{95%})	<i>p</i>	Modelo 2 Odds Ratio ajustado (IC _{95%})	<i>p</i>
Sexo						
Femenino	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,10 (0,38 - 3,13)	0,85	0,66 (0,17 - 2,50)	0,54	0,70 (0,18 - 2,63)	0,59
Grupos etarios						
Adulto joven	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Adulto medio	1,10 (0,50 - 2,39)	0,81	1,01 (0,44 - 2,30)	0,97	0,93 (0,40 - 2,14)	0,86
Adulto mayor	6,60 (2,49 - 17,49)	<0,01	8,92 (2,76 - 28,78)	<0,01	8,46 (2,60 - 27,48)	<0,01
Obesidad (IMC)						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	2,04 (0,89 - 4,62)	0,08	2,38 (0,83 - 6,85)	0,10	2,32 (0,82 - 6,54)	0,11
Obesidad abdominal						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	1,18 (0,32 - 4,31)	0,80	0,47 (0,08 - 2,76)	0,40	0,66 (0,11 - 3,88)	0,65
AF Diabetes Mellitus						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,15 (0,25 - 1,24)	0,15	1,21 (0,29 - 1,60)	0,39	0,67 (0,28 - 1,58)	0,36
AF obesidad						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,41 (0,56 - 2,61)	0,61	0,41 (0,56 - 2,61)	0,61	1,28 (0,60 - 2,75)	0,51
AF miopía						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,86 (0,16 - 1,06)	0,06	0,86 (0,16 - 1,06)	0,06	0,39 (0,15 - 1,02)	0,56
Presencia de Miopía						
Ausencia	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Presencia	1,03 (0,53 - 2,01)	0,03	2,71 (1,09 - 6,69)	0,03	2,80 (1,13 - 6,94)	0,02
Glicemia en ayunas						
Menor a 100 mg/dL	1,00	-	1,00	-	-	-
100 a 125,9 mg/dL	1,30 (0,65 - 2,59)	0,44	1,04 (0,48 - 2,25)	0,90	-	-
Mayor o igual a 126 mg/dL	3,67 (1,43 - 9,40)	<0,01	2,52 (0,85 - 7,40)	0,09	-	-
PTOG						
Glicemia <140 mg/dL	1,00	-	-	-	1,00	-
Glicemia 140 - 199,9 mg/dL	2,13 (1,07 - 4,22)	0,03	-	-	1,63 (0,76 - 3,50)	0,20
Glicemia ≥200 mg/dL	3,69 (1,28 - 10,62)	0,01	-	-	3,66 (1,10 - 12,20)	0,03

a Intervalo de Confianza (95%), **b** Nivel de significancia.

Modelo 1: Ajuste por sexo, grupos etarios, obesidad, perímetro abdominal, antecedentes familiares de Diabetes Mellitus, obesidad y miopía, presencia de miopía y glicemia en ayunas.

Modelo 2: Ajuste por sexo, grupos etarios, obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, presencia de miopía y prueba de tolerancia oral a la glucosa. IMC: Índice de masa corporal. AF: Antecedente familiar

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

Tabla 21. Modelo de regresión logística para alteración en la presión intraocular en pacientes con resistencia a la insulina no diabéticos en la Consulta externa del servicio de medicina interna del Hospital General Enrique Garcés en el período septiembre - diciembre del 2015.

	Odds Ratio crudo (IC _{95%})	<i>p</i>	Modelo 1 Odds Ratio ajustado (IC _{95%})	<i>p</i>
Sexo				
Femenino	1,00	-	1,00	-
Masculino	1,71 (0,35 - 8,21)	0,49	1,74 (0,20 - 14,62)	0,60
Grupos etarios				
Adulto joven	1,00	-	1,00	-
Adulto medio	1,34 (0,34 - 5,22)	0,67	1,90 (0,37 - 9,67)	0,43
Adulto mayor	2,57 (0,48 - 13,59)	0,26	6,82 (2,76 - 59,96)	0,08
Obesidad (IMC)				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	2,07 (0,45 - 9,53)	0,35	4,02 (0,29 - 54,87)	0,29
Obesidad abdominal				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,39 (0,08 - 1,94)	0,25	0,13 (0,01 - 2,61)	0,18
AF Diabetes Mellitus				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	4,35 (1,44 - 13,10)	<0,01	6,61 (1,73 - 25,31)	<0,01
AF obesidad				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	3,23 (1,08 - 9,67)	0,03	6,55 (1,47 - 29,24)	0,01
AF miopía				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	1,25 (0,31 - 4,91)	0,74	1,25 (0,31 - 4,91)	0,74
Presencia de Miopía				
Ausencia	1,00	-	1,00	-
Presencia	0,71 (0,23 - 2,20)	0,55	0,65 (0,16 - 2,52)	0,53
Glicemia en ayunas				
Menor a 100 mg/dL	1,00	-	1,00	-
100 a 125,9 mg/dL	1,62 (0,50 - 5,22)	0,41	0,74 (0,18 - 3,08)	0,68
Mayor o igual a 126 mg/dL	2,01 (0,38 - 10,66)	0,40	0,65 (0,06 - 6,52)	0,72
PTOG				
Glicemia <140 mg/dL	-	-	-	-
Glicemia 140 - 199,9 mg/dL	3,04 (0,89 - 10,33)	0,07	3,72 (0,87 - 15,93)	0,07
Glicemia ≥200 mg/dL	6,51 (1,40 - 30,15)	0,01	9,18 (1,06 - 78,87)	0,04

a Intervalo de Confianza (95%), b Nivel de significancia. c. Ajuste por: Sexo, grupos etarios, obesidad, obesidad abdominal, antecedente familiar de Diabetes Mellitus, antecedente familiar de obesidad, antecedente familiar de miopía, presencia de miopía, glicemia en ayunas y PTOG. IMC: Índice de masa corporal. AF: Antecedente familiar

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Elaborado por: Lourdes García López

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es actualmente una epidemia mundial: Para el año 2014, la Organización Mundial de la Salud reportó una prevalencia estimada de 8,5%, lo que representa 422 millones de sujetos con esta patología, y hasta 2.2 millones de muertes atribuibles a la misma cada año (World Health Organization, 2016). Gran parte de la morbilidad y mortalidad asociada a DM se vincula con el amplio espectro de complicaciones agudas y crónicas propias de esta entidad (Forbes, 2013). Las complicaciones crónicas, enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía y retinopatía, entre otras, son la principal causa de disminución de calidad de vida en estos pacientes, en particular en la fase sintomática de las mismas (Quah, 2011). Ante este alarmante panorama epidemiológico, se planteó el término de “pre-diabetes” (PD), un estado de alto riesgo para el desarrollo de DM, definido por la American Diabetes Association (ADA) como niveles elevados de la glicemia en ayunas (AGA), la prueba de tolerancia oral de glucosa (PTOG), o Hemoglobina glicosilada Hb1AC, sin alcanzar los criterios diagnósticos de DM per se (Tabák, 2012).

A pesar de conceptualizarse como un estado pre-mórbido, en los sujetos pre-diabéticos puede encontrarse una alta prevalencia de trastornos metabólicos como obesidad y dislipidemia, al igual que enfermedades cardiovasculares, renales, neurológicas, e incluso oftalmológicas (Farrel, 2014).

Si bien la retinopatía diabética es la complicación oftalmológica más conocida y estudiada de la DM, constituyéndose la primera causa de ceguera en los individuos con edades entre 20-64 años, existe un extenso catálogo de oftalmopatías asociadas a hiperglicemia observado en individuos con DM y PD (Lott, 2013). Estas incluyen

patologías de la conjuntiva, córnea, iris, pupilas, úvea, cristalino, humor acuoso y vítreo, retinopatía y neuropatía óptica, glaucoma, xeroftalmía, alteraciones de los músculos extraoculares, y patología isquémica oftálmica (Skarbez, 2010).

En el presente estudio se exploró el comportamiento epidemiológico de alteraciones de la refracción en una población de 240 individuos con insulinoresistencia.

Se encontró una prevalencia de obesidad de 75% según el IMC y de 93% según la medición de la circunferencia abdominal. La obesidad es frecuente en los individuos con PD como se describe en varias publicaciones, en una población venezolana, se encontró que del total de individuos obesos según IMC, el 27,9% presentaron AGA; y, del total de individuos con circunferencia abdominal elevada, el 24,3% presentaron AGA (Bermúdez, 2016).

El exceso de tejido adiposo visceral se ha identificado como el principal factor de riesgo implicado en la progresión de PD a DM (Neeland, 2012). A pesar de que la prevalencia de la obesidad y sobrepeso se ha acelerado nivel mundial (Flegal, 2016), su proporción parece excepcionalmente superior en nuestra población, lo que se ha demostrado en estudios como el ENSANUT-2013 (Freire, 2013).

Por otro lado, al estudiar los errores de refracción, en nuestro estudio se encontró que la prevalencia de miopía se situó en 71,3%, muy por encima del estimado a nivel mundial de 22,9% (Holden, 2016), que también corresponde a un sesgo en la recolección de los datos de agudeza visual. No obstante, se ha descrito que esta patología posee un patrón epidemiológico heterogéneo, con alta variabilidad entre regiones; en particular, su prevalencia es especialmente elevada en la población con descendencia, y fuertemente asociada a un componente genético (Jiang, 2014).

Más allá del componente hereditario, los factores de riesgo asociados a miopía incluyen las ocupaciones que exigen esfuerzo visual, escaso tiempo al aire libre, y alto nivel educativo (Pan, 2012). No obstante, recientemente se ha propuesto la resistencia a la insulina como posible factor involucrado en la patogénesis de la miopía (Galvis, 2016), con particular impacto en la población joven con resistencia a la insulina (Choi, 2014). Sin embargo, la exploración epidemiológica y fisiopatológica es aún incipiente respecto a este vínculo; el presente estudio representaría un aporte a favor de esta hipótesis.

En contraste, este estudio presentó una prevalencia de 23,7% de hipermetropía, y de 2,5% para el astigmatismo. La epidemiología de estos trastornos es igualmente variable, usualmente oscilando entre 10-25 (Monsálvez-Romín, 2015) y 20-23%, respectivamente (Williams, 2015). Los principales factores de riesgo para ambos trastornos parecen ser la herencia afro-americana e hispanica y la exposición tabáquica in útero, aunque la presencia de otro error de refracción también está íntimamente relacionada con la presencia de astigmatismo (Mc Kean-Cowdin, 2011).

A diferencia de la miopía, no se conoce vínculo alguno entre estos trastornos y la resistencia a la insulina; en cambio, se ha planteado un posible efecto preventivo contra la hipermetropía para la señalización insulínica (Penha, 2012).

Al evaluar los hallazgos de fondo de ojo de nuestra población, se encontró que la mayoría de los participantes presentó un estudio de fondo de ojo normal (78,8%), y en el 14,2% se encontró retinopatía hipertensiva. Esto podría atribuirse a la naturaleza premórbida de la población estudiada, al menos en relación al metabolismo glucídico. No obstante, cabe destacar que la prevalencia de hipertensión arterial es elevada en los individuos con PD y la retinopatía hipertensiva parece desarrollarse con relativa rapidez en comparación con la retinopatía diabética (Long, 2011). Más allá de esto, la prevalencia de

lesiones retinianas microvasculares que pueden simular retinopatía hipertensiva oscila entre 2-15% en individuos adultos, aún sin factores de riesgo asociados (Grosso, 2005).

En el presente estudio, se evidenció una prevalencia de 5,8% de alteración en la presión intraocular, por encima del estimado de 2,65% para la población general a nivel mundial (Varma, 2011). En efecto, se ha descrito una mayor prevalencia de glaucoma en individuos con resistencia a la insulina y síndrome metabólico (Hashim, 2014). En este sentido, tanto la DM (Zhou, 2014) como cada uno de los componentes individuales del SM (Newman-Casey, 2011) se ha descrito como factor de riesgo para el desarrollo de esta entidad.

También se encontró que los individuos con miopía presentaron una edad significativamente menor a aquellos sin miopía (Presencia: $49,17 \pm 12,73$ años vs Ausencia: $54,37 \pm 14,73$ años). Este hallazgo es reflejo del comportamiento epidemiológico natural de la miopía, que describe una U invertida: la prevalencia es menor en la infancia temprana y adultos mayores, y es mayor en el período intermedio (Jiang, 2014). Esta distribución puede correlacionarse con el desarrollo evolutivo del aparato ocular, donde el aumento de la miopía se debería al crecimiento integral del globo ocular, asimismo el descenso de la miopía se vincula con el aumento de la rigidez del cristalino, que ofrece cierto grado de corrección natural a la miopía (Heys, 2004).

De manera similar, se evidenció una asociación significativa entre la glicemia elevada y la miopía en el presente estudio, así como un riesgo significativo mediante el análisis multivariante, donde los niveles de glicemia ≥ 126 mg/dL representaron 5,52 veces mayor riesgo para miopía que aquellos con glicemia menor a 100 mg/dL (OR= 5,52; CI_{95%}=1,29-23,68; $p=0,02$). Previamente, un estudio prospectivo en pacientes daneses con DM tipo 1 identificó el mal control glicémico como factor de riesgo para miopía

(Jacobsen, 2008), asimismo, la prevalencia de miopía en DM se ha estimado en 19,9% (Ganesan, 2012). La fisiopatología a nivel molecular indica que estos hallazgos pueden deberse al incremento de la señalización de la insulina (Galvis, 2016), en particular la IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina-1) que parece promover el crecimiento axial del globo ocular y mutaciones de su gen codificante se han asociado a formas hereditarias severas de miopía (Metlapally, 2010).

En relación a los hallazgos con fondo de ojo, en el análisis univariante se encontró que los individuos con alguna alteración de este tipo tenían edad significativamente mayor, así como niveles significativamente superiores de glicemia en ayuna, glicemia en PTOG y HbA1C. La hiperglicemia crónica se ha asociado a hallazgos patológicos en fondo de ojo, en particular alteraciones de la dilatación vascular retiniana (Ikram, 2006). También se evidenció valores significativamente mayores de IMC y circunferencia abdominal en el grupo con alteraciones de fondo de ojo. Si bien son escasos los reportes epidemiológicos estudiando estas variables, se ha observado alteraciones similares a las causadas por hiperglicemia en sujetos obesos (Liew, 2011), e incluso se ha propuesto el uso del diámetro vascular retiniano como marcador de riesgo cardiovascular en algunas poblaciones (Roy, 2012).

No obstante, en el análisis multivariante, sólo la glicemia en PTOG >200 mg/dL (OR= 3,66; CI95%=1,10-12,20; $p=0,03$) mostró un riesgo significativo para la presencia de alteraciones en el fondo de ojo. En este aspecto, se ha propuesto que los individuos con PTOG alterada podrían estar en estadios más avanzados de la historia natural de la enfermedad y pueden exhibir trastornos crónicos asociados a hiperglicemia, aún en ausencia del diagnóstico de DM (Bhatt, 2013). Por otro lado, en nuestro estudio, la mayoría de los hallazgos de fondo de ojo fueron los relacionados con retinopatía hipertensiva; lo cual resalta la propensión a agregación de estos trastornos

cardiovasculares y metabólicos, fundamentalmente debido a la resistencia a la insulina (Rojas, 2008).

Finalmente, en relación a la alteración en la presión intraocular, se encontró mayores niveles de glicemia en PTOG en los individuos con esta entidad; y la a glicemia en PTOG >200 mg/dL se identificó como factor de riesgo para alteración (OR= 9,18; CI95%=1,06-78,7; p=0,04). Este hallazgo parece ser consistente a nivel global: en un meta-análisis de Zhao et al. (Zhao, 2015), que incluyó 47 estudios en 2.981.342 individuos de 16 países, se determinó que la hiperglicemia, la DM y la duración de la DM se asocian a cifras mayores de presión intraocular y son factores de riesgo para glaucoma. En nuestro estudio, los antecedentes familiares de DM y obesidad también fueron predictores de alteración en la presión intraocular. Si bien el antecedente familiar de glaucoma es uno de los factores de riesgo más importantes para esta enfermedad (Worley, 2011), no hay reportes vinculando historia familiar de DM u otros trastornos cardiovasculares y metabólicos con esta patología; por lo tanto, se requiere mayor investigación en el futuro para aclarar esta relación.

Como se ha hecho evidente en este estudio, los trastornos oftalmológicos relacionados con hiperglicemia y resistencia a la insulina van mucho más allá de la retinopatía diabética. Alteraciones más sutiles, de menor gravedad pero con gran valor pronóstico, son frecuentes en poblaciones con abundancia de factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos, aún sin el diagnóstico de DM. Por lo tanto, se recomienda incluir la valoración oftalmológica integral de este tipo de pacientes –incluyendo no sólo el fondo de ojo, sino también valoración de la agudeza visual y tonometría a fin de detectar estos signos precoces. Esta práctica se reflejaría un cuidado preventivo óptimo para estos pacientes, siempre orientado a la preservación de su calidad de vida.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. CONCLUSIONES.

- Se encontró una elevada frecuencia de miopía del 71,3%, con menor frecuencia de otras alteraciones en la agudeza visual como hipermetropía (23,7%) y astigmatismo (2,5%).
- La alteración en el fondo de ojo se encontró en el 21,2%, de este porcentaje, la más frecuente fue la hipertensiva con un 78,8% y la alteración en la presión intraocular tuvo una frecuencia de 5,8%.
- Los pacientes con miopía presentaron menor edad promedio que aquellos sin miopía, asimismo, presentaron mayor glicemia en ayuno y PTOG a comparación de los pacientes sin miopía.
- Los pacientes con alteraciones en el fondo de ojo tuvieron mayor promedio de edad, glicemia en ayunas, PTOG, HbA1c, IMC y circunferencia abdominal que aquellos sin alteraciones. Siendo la glicemia por PTOG mayor o igual a 200 mg/dL el único factor de riesgo significativo, además de la edad y la presencia de miopía.
- La edad, antecedente familiar de diabetes y obesidad, así como la glicemia por PTOG mayor a 200 mg/dL fueron los factores de riesgo más influyentes para la alteración en la presión intraocular.
- Existe significancia estadística en la relación entre una glicemia mayor o igual a 126 mg/dL y la presencia de miopía, con un riesgo de desarrollar miopía de 5,52 veces mayor que en la población general. Asimismo, se encontró significancia estadística entre el valor de la glicemia mayor o igual a 126 mg/dL.

6.2. RECOMENDACIONES.

- Con base en la relación de los trastornos oftalmológicos asociados con la hiperglicemia y resistencia a la insulina se sugiere hacer una evaluación oftalmológica a todo paciente con evidencia de insulinoresistencia, obesidad y prediabetes para garantizar una detección precoz y un tratamiento oportuno a las alteraciones oftalmológicas.

- Se recomienda incluir una valoración oftalmológica integral, no destinada a evaluar el fondo de ojo únicamente, sino también a la valoración de la agudeza visual y tonometría en todo paciente con dichos estadios pre-mórbidos o mórbidos propiamente dichos, a fin de garantizar un cuidado preventivo óptimo para estos pacientes, orientado a la preservación de su calidad de vida.

- Se debe educar a la población mediante la realización de talleres educativos para concienciación de la asistencia temprana a un centro de salud ante cualquier alteración de la agudeza visual percibida por el paciente, asimismo, fomentar estilos de vida saludables con objetivo de contribuir a la disminución la alta prevalencia de obesidad e insulinoresistencia en nuestra población, tanto en la atención ambulatoria como hospitalaria.

- Se sugiere el diseño y ejecución de estudios prospectivos para evaluar la evolución natural de estas alteraciones según los niveles de control metabólico que presenten los pacientes.

- Se sugiere protocolizar el estudio de alteraciones visuales en pacientes con alteración en el metabolismo lipídico y de carbohidratos e insulinoresistencia con cualquier presentación clínica o etiología.

CAPITULO VII

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Trabajos citados

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology.

(2016). AACE/ACE Guidelines Clinical Practice Guidelines for comprehensive medical care of patients with obesity – Executive summary. *ENDOCRINE PRACTICE*, 1- 68.

American Diabetes Association. (2016). Standards of Medical Care in Diabetes—2016.

Diabetes Care, 39 (Suppl. 1):S1–S2.

American Optometric Association. (2006). OPTOMETRY: The Primary Eye Care Profession.

St. Louis, Missouri, USA.

Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Journal of*

Diabetes, 296-303.

Bergman, M. (2012). Pathophysiology of prediabetes and treatment implications for the

prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*, 1-10.

Bermudez, V. S. (2016). Prevalence and Risk Factors associated with Impaired Fasting

Glucose in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Journal of Diabetes &*

Metabolism, 1-8.

Bhatt, A. P. (2013). Florid diabetic complications in impaired glucose tolerance. . *Saudi*

Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi

Center for Organ Transplantation., 86 -88.

- Braunstein, I. (25 de Febrero de 2016). *Acanthosis nigricans*. Obtenido de UpToDate:
http://www.uptodate.com/contents/acanthosis-nigricans?source=search_result&search=acantosis+nigricans&selectedTitle=1%7E47
- Bray, G. (28 de enero de 2015). Obesity in adults: Etiology and natural history. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Bray, G. (02 de septiembre de 2015). Pathogenesis of obesity. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Bray, G. (03 de febrero de 2016). Obesity in adults: Prevalence, screening, and evaluation. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Bray, G. (Abril de 2016). Physiology of leptin. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Brown, A. &. (2016). Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*, 2-8.
- Buysschaert, M. ., (2014). Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*, s.n.
- Buysschaert, M. M. (2016). Definitions (and Current Controversies) of Diabetes and Prediabetes. *Current Diabetes Reviews*, 8-13.
- Calvo-Maroto, A. P.-C.-D. (2014). Optical quality of the diabetic eye:a review. *Eye*, 1271–1280.
- Chapman, I. (2010). Obesity Paradox during Aging. *Interdiscipl Top Gerontol*, 20–36.
- Chen, J. S. (2003). The autonomic control of accommodation and implications for human myopia development:a review. *Ophthalm. Physiol. Opt*, 401 - 422.

- Choi, J. A.-M. (2014). Age-Related Association of Refractive Error with Intraocular Pressure in the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. . *PLoS ONE*, 9(11), e111879.
- Coral, A. PREVALENCIA DEL SINDROME METABOLICO PREMORBIDO, COMO RIESGO CARDIOVASCULAR, EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CONSULTA EXTERNA DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCES DE LA CIUDAD DE QUITO,NOVIEMBRE DEL 2014 - ENERO DEL 2015. *Tesis doctoral*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito.
- Danysh, B. &. (2009). The Lens Capsule. *Exp Eye Res.*, 151 - 164.
- Dirani, M. ., (2008). Evidence of Shared Genes in Refraction and Axial Length: The Genes in Myopia (GEM) Twin Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 4336 - 4339.
- Doyle, S. D. (2012). Symposium 3: Obesity-related cancers. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society*, 181–189.
- Duke-Elder, S. (1925). Changes in Refraction in Diabetes Mellitus. *The British Journal of Ophthalmology*, 167 - 187.
- Dunaif, A. X. (1995). Excessive Insulin Receptor Serine Phosphorylation in Cultured Fibroblasts and in Skeletal Muscle.A Potential Mechanism for Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Invest.*, 801 - 810.
- Dunaway, D. &. (s.f. de s.f. de 2006). Worldwide distribution of visual refractive errors and what to expect at a particular location. *Presentation to International Society for Geographic and Epidemiologic Ophthalmology*.

- Farrell, C. &. (2014). Comparison of comorbidities in patients with pre-diabetes to those with diabetes mellitus type 2. *Irish Medical Journal*, 72-74.
- Flegal, K. M.-M. (2016). Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. . *JAMA*, 315(21), 2284.
- Forbes, J. M. (2013). Mechanisms of Diabetic Complications. . *Physiological Reviews*, 137-188.
- Freire, W. R. (2013). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición del Ecuador. ENSANUT-ECU 2011 - 2013. *Resumen Ejecutivo. Tomo I*. Quito, Ecuador: Ministerio de Salud Pública/ Instituto Nacional de Estadística y Censos.
- Furushima, M. I. (1999). Changes in refraction caused by induction of acute hyperglycemia in healthy volunteers. *Japanese Journal of Ophtalmology*, 389 - 403.
- Galvis, V. L.-J.-C.-L. (2016). Is myopia another clinical manifestation of insulin resistance? . *Medical Hypotheses*, 32-40.
- Ganesan, S. S. (2012). Prevalence of myopia and its association with diabetic retinopathy in subjects with type II diabetes mellitus: A population-based study. *Oman Journal of Ophthalmology*, 5(2), 91.
- Grosso, A. V. (2005). Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. . *The British Journal of Ophthalmology*, 1646-1654.
- Grundy, S. (2012). Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 635 - 643.
- Guyton, A. H. (2010). Tratado de fisiología médica. 10a ed. España: Elsevier S.A.

- Hashim, S. P. (2014). Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: ocular morbidity and outcomes in a 3 year follow-up study. *Eye*, 1393-1393.
- Heys, K. R. (2004). Massive increase in the stiffness of the human lens nucleus with age: the basis for presbyopia? . *Molecular Vision*, 956-963.
- Holden, B. A. (2016). Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, 1036-1042. .
- Ikram, M. K. (2006). Retinal vessel diameters and risk of impaired fasting glucose or diabetes: the Rotterdam study. *Diabetes*, 506 - 510.
- Instituto Nacional de Estadística y Censos INEC. (2014). *INEC - Defunciones 2014*.
Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/vdatos/>
- Jacobsen, N. J.-A. (2008). Is poor glycaemic control in diabetic patients a risk factor of myopia? *Acta Ophthalmologica*, 510-514.
- Jiang, P. &. (2014). Epidemiology of myopia. *Eye*, 202 - 208.
- Khodabandehloo, H. G.-F. (2016). Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and b-cell dysfunction. *Translational Research*, 228-256.
- Kusminski, C. B. (2016). Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *NATURE REVIEWS*, 1-22.
- Lackey, D. &. (2015). Regulation of metabolism by the innate immune system. *Nature Reviews ENDOCRINOLOGY*, 1-14.

- Lee, B.-C. &. (2014). Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta*, 446–462.
- Lee, M. ., (2012). Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*, 1–11.
- Liew, G. &. (2011). Manifestaciones vasculares retinianas: ¿reflejan el estado del corazón? . *Revista Española de Cardiología*, 515-521. .
- Loayza, F. (2014). *Sistema de Bibliotecas y Biblioteca Central - Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. Obtenido de Anatomía Ocular:
sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/medicina/cirugia/tomo_iv/anata_ocu.htm
- Long, A. N.-J. (2011). Comorbidities of Diabetes and Hypertension: Mechanisms and Approach to Target Organ Protection. . *The Journal of Clinical Hypertension*, 244-251.
- Lott, M. E. (2013). Impaired retinal vasodilator responses in prediabetes and type 2 diabetes. . *Acta Ophthalmologica*, e462-e469. .
- Madonna, R. &. (2012). Aterogénesis y diabetes: resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. *Revista Española de Cardiología*, 309–313.
- Mantzoros, C. (07 de julio de 2015). Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Mc Culloch, D. &. (09 de septiembre de 2014). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- McKean-Cowdin, R. V.-H. (2011). Risk Factors for Astigmatism in Preschool Children. *Ophthalmology*, 1974-1981.

- Meigs, J. (16 de marzo de 2015). The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Metlapally, R. K.-S.-J.-V.-N. (2010). Genetic Association of Insulin-like Growth Factor-1 Polymorphisms with High-Grade Myopia in an International Family Cohort . *Investigative Ophthalmology & & Visual Science*, 51(9), 4476. .
- Mian, S. I. (Marzo de 2015). Visual impairment in adults: Refractive disorders and presbyopia. *UpToDate*. Estados Unidos.
- Monsálvez-Romín, D. E.-T. (2015). Global prevalence of hyperopia. *J Emmetropia*,, 109-116.
- Moore, K. &. (2006). *Embriología clínica. 7a ed.* España: Elsevier, S.A.
- Neeland, I. J.-W.-F. (2012). Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. . *JAMA*,, 1150-1159.
- Newman-Casey, P. A. (2011). The Relationship Between Components of Metabolic Syndrome and Open-Angle Glaucoma. . *Ophthalmology*, 1318-26. .
- Nigro, E. ., (2014). New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Research International*, 1 - 14.
- Organización Mundial de la Salud OMS Centro de prensa. (enero de 2015). *Obesidad y Sobrepeso*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Pan, C. R.-M. (2012). Worldwide prevalence and risk factors for myopia: Prevalence and risk factors for myopia. . *Ophthalmic and Physiological Optics*, 3-16. .
- Penha, A. M. (2012). Effects of intravitreal insulin and insulin signaling cascade inhibitors on emmetropization in the chick. *Molecular Vision*, 2608-2622.

- Pfeifer, A. &. (2015). Brown, Beige, and White: The New Color Code of Fat and Its Pharmacological Implications. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 3.1–3.21.
- Poekes, L. ., (2015). Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clinical Science*, 933–949.
- Puell, M. (2006). *Optica Fisiológica: El sistema Óptico del ojo y la visión binocular*. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.
- Quah, J. H. (2011). Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Annals of the Academy of Medicine Singapore*, 40(6), 276-286.
- Roglic, G. &. (2016). *Global report on diabetes*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- Rojas, J. B. (2008). Insulinorresistencia e hiperinsulinemia como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. 27(1), 29-39.
- Rosen, E. &. (2014). What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*, 20 - 44.
- Roy, M. S. (2012). Relationship of Retinal Vessel Caliber to Cardiovascular Disease and Mortality in African Americans With Type 1 Diabetes Mellitus. *Archives of Ophthalmology*, 561-567.
- Sam, A. T. (2011). Insulin-mediated ‘pseudoacromegaly’. *HORMONES*, 156-161.
- Shulman, G. (2014). Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *The new england journal of medicine*, 1131-1141.
- Skarbez, K. P. (2010). Comprehensive Review of the Effects of Diabetes on Ocular Health. *Expert Rev Ophthalmol*, 557 -577.

- Tabák, A. H. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, 2279–2290.
- Varma, R. L. (2011). An Assessment of the Health and Economic Burdens of Glaucoma. . *American Journal of Ophthalmology*, 515-522. .
- Vegas-Vallea, J. G.-R.-M. (2012). Síndrome metabólico, diabetes y enfermedad coronaria: una relación muy frecuente. *Revista Española de Cardiología*, 108-9 .
- Virtanen, K. L. (2009). Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *The new england journal of medicine*, 1518-1525.
- Warner, N. (2016). Update of Myopia. *Current Opinion in Ophtalmology*, 000 - 000.
- Wensveen, F. V. (2015). The “Big Bang” in obese fat: Events initiating obesity-induced adipose tissue inflammation. *Eur. J. Immunol.*, 2446–2456.
- Whittaker, J. (19 de junio de 2014). Structure and function of the insulin receptor. Waltham, Massachusetts, USA: UpToDate.
- Wiemer, N. G. (2008). Refractive properties of the healthy human eye during acute hyperglycemia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 993 - 998.
- Williams, K. M. (2015). Prevalence of refractive error in Europe: the European Eye Epidemiology (E3) Consortium. . *European Journal of Epidemiology*, 30(4), 30.
- Wojciechowski, R. (2011). Nature and Nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clin Genet*, 301 -320.
- Worley, A. &.-S. (2011). Risk factors for glaucoma: what do they really mean? *Australian Journal of Primary Health*, 17(3), 233. .

Zhao, D. C. (2015). Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma. *Ophthalmology*, 72-78. .

Zhou, M. W. (2014). Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. . *PLoS ONE*, 9(8), e102972.